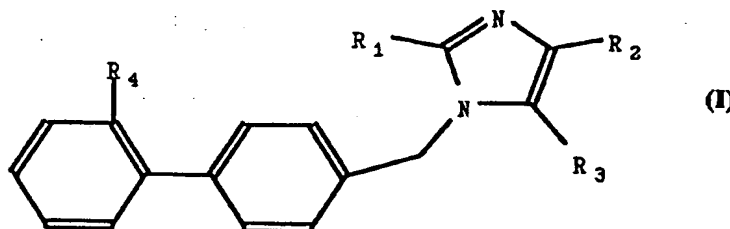




DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

<p>(51) Classification internationale des brevets ⁶ : C07D 233/84, 233/68, 233/90, A61K 31/415</p>	<p>A1</p>	<p>(11) Numéro de publication internationale: WO 95/23792 (43) Date de publication internationale: 8 septembre 1995 (08.09.95)</p>
<p>(21) Numéro de la demande internationale: PCT/FR95/00228 (22) Date de dépôt international: 27 février 1995 (27.02.95) (30) Données relatives à la priorité: 94/02518 4 mars 1994 (04.03.94) FR (71) Déposant (pour tous les Etats désignés sauf US): ROUSSEL UCLAF [FR/FR]; 35, boulevard des Invalides, F-75007 Paris (FR). (72) Inventeurs; et (75) Inventeurs/Déposants (US seulement): CORBIER, Alain [FR/FR]; 2, square du Cèdre, F-91370 Verrières-le-Buisson (FR). DEPREZ, Pierre [FR/FR]; 4, rue Albert-de-Dion, F-94320 Thiais (FR). FORTIN, Michel [FR/FR]; 12, passage Cottin, F-75018 Paris (FR). GUILLAUME, Jacques [FR/FR]; 52, boulevard de la République, F-93190 Livry-Gargan (FR). HECKMANN, Bertrand [FR/FR]; 13, rue Guichard, F-94230 Cachan (FR). (74) Mandataire: VIEILLEFOSSE, Jean-Claude; Roussel Uclaf, 111, route de Noisy, F-93235 Romainville Cédex (FR).</p>		<p>(81) Etats désignés: AU, CA, CN, HU, JP, KR, RU, US, brevet européen (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE). Publiée <i>Avec rapport de recherche internationale. Avant l'expiration du délai prévu pour la modification des revendications, sera republiée si de telles modifications sont reçues.</i></p>
<p>(54) Title: USE OF IMIDAZOLE DERIVATIVES FOR TREATING DISORDERS INVOLVING ANGIOTENSIN RECEPTORS AT₁ AND AT₂. CERTAIN SUCH PRODUCTS, PREPARATION THEREOF, USE THEREOF AS DRUGS, AND PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS CONTAINING SAME</p>		
<p>(54) Titre: UTILISATION DE DERIVES DE L'IMIDAZOLE AU TRAITEMENT D'AFFECTIONS IMPLIQUANT LES RECEPTEURS AT₁ ET AT₂ DE L'ANGIOTENSINE, CERTAINS DE CES PRODUITS, LEUR PREPARATION, LEUR APPLICATION A TITRE DE MEDICAMENTS ET LES COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES LES RENFERMANT</p>		
<p>(57) Abstract</p>		
<p>Products of formula (I), wherein R₁ is particularly alkyl, alkylthio or alkoxy; R₂ is particularly halogen, -S-R, -O-R or -C(OH)(R)-COOH, where R is alkyl or alkenyl; R₃ is particularly carboxy, acyl, halogen, alkyl, alkenyl or alkylthio; and R₄ is particularly -(CH₂)_{m1}-COOR₁₄, -(CH₂)_{m1}-CONHR₁₄, -(CH₂)_{m1}-CN, -SO₂-NH-SO₂-R₁₄, -NH-SO₂-R₁₄, -PO₃R₁₄, or -NH-SO₂-CF₃, where m1 is 0-4 and R₁₄ is hydrogen, alkyl or alkenyl; are useful for preparing pharmaceutical compositions for treating disorders resulting from abnormal stimulation of angiotensin II receptors AT₁ and AT₂.</p>		
<p>(57) Abrégé</p>		
<p>L'invention a pour objet l'utilisation pour la préparation de compositions pharmaceutiques destinées au traitement d'affections résultant d'une stimulation anormale des récepteurs AT₁ et AT₂ de l'angiotensine II, de produits de formule (I), dans laquelle R₁ représente notamment alkyle, alkylthio ou alcoxy, R₂ représente notamment halogène, -S-R, -O-R ou -C(OH)(R)-COOH avec R représentant alkyle ou alcényle, R₃ représente notamment carboxy, acyle, halogène, alkyle, alcényle ou alkylthio et R₄ représente notamment -(CH₂)_{m1}-COOR₁₄, -(CH₂)_{m1}-CONHR₁₄, -(CH₂)_{m1}-CN, -SO₂-NH-SO₂-R₁₄, -NH-SO₂-R₁₄, -PO₃R₁₄, -NH-SO₂-CF₃ avec m1 représentant 0 à 4, et R₁₄ représentant hydrogène, alkyle ou alcényle.</p>		



UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION

Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publiant des demandes internationales en vertu du PCT.

AT	Autriche	GB	Royaume-Uni	MR	Mauritanie
AU	Australie	GE	Géorgie	MW	Malawi
BB	Barbade	GN	Guinée	NE	Niger
BE	Belgique	GR	Grèce	NL	Pays-Bas
BF	Burkina Faso	HU	Hongrie	NO	Norvège
BG	Bulgarie	IE	Irlande	NZ	Nouvelle-Zélande
BJ	Bénin	IT	Italie	PL	Pologne
BR	Brsil	JP	Japon	PT	Portugal
BY	Bélarus	KE	Kenya	RO	Roumanie
CA	Canada	KG	Kirghizistan	RU	Fédération de Russie
CF	République centrafricaine	KP	République populaire démocratique de Corée	SD	Soudan
CG	Congo	KR	République de Corée	SE	Suède
CH	Suisse	KZ	Kazakhstan	SI	Slovénie
CI	Côte d'Ivoire	LI	Liechtenstein	SK	Slovaquie
CM	Cameroun	LK	Sri Lanka	SN	Sénégal
CN	Chine	LU	Luxembourg	TD	Tchad
CS	Tchécoslovaquie	LV	Lettonie	TG	Togo
CZ	République tchèque	MC	Monaco	TJ	Tadjikistan
DE	Allemagne	MD	République de Moldova	TT	Trinité-et-Tobago
DK	Danemark	MG	Madagascar	UA	Ukraine
ES	Espagne	ML	Mali	US	Etats-Unis d'Amérique
FI	Finlande	MN	Mongolie	UZ	Ouzbékistan
FR	France			VN	Viet Nam
GA	Gabon				

UTILISATION DE DERIVES DE L'IMIDAZOLE AU TRAITEMENT D'AFFECTIONS IMPLIQUANT
LES RECEPTEURS AT₁ ET AT₂ DE L'ANGIOTENSINE, CERTAINS DE CES PRODUITS, LEUR
PREPARATION, LEUR APPLICATION A TITRE DE MEDICAMENTS ET LES COMPOSITIONS
PHARMACEUTIQUES LES RENFERMANT

5

La présente invention concerne une nouvelle utilisation
de dérivés de l'imidazole au traitement d'affections impli-
10 quant les récepteurs AT₁ et AT₂ de l'Angiotensine, certains
de ces produits, leur préparation, leur application à titre
de médicaments et les compositions pharmaceutiques les ren-
fermant.

L'Angiotensine II est connue pour être une hormone
15 circulante pouvant agir également comme un neuropeptide au
niveau du système nerveux central ainsi que l'indiquent
notamment les demandes de brevets européennes EP 0465368 et
EP 0503162, ou encore internationale WO 91/14367.

Il a récemment été mis en évidence qu'il existe en fait
20 deux sous-types de récepteurs à l'Angiotensine II :
le récepteur AT₁ et le récepteur AT₂.

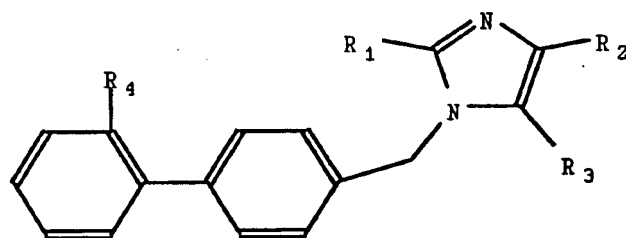
La recherche s'était d'abord intéressée à la mise en
évidence d'antagonistes au récepteur AT₁ comme substances à
activité anti-hypertensives.

25 On vient de montrer que les produits de formule (I) de
la présente invention ont une affinité non seulement pour le
récepteur AT₁ mais également pour le récepteur AT₂.

Les produits de formule (I) de la présente invention
peuvent ainsi tout particulièrement faire l'objet d'une
30 nouvelle utilisation pour le traitement d'affections résultant
d'une stimulation anormale des récepteurs AT₁ et AT₂ de
l'Angiotensine II.

La présente invention a ainsi pour objet la nouvelle
utilisation pour la préparation de compositions pharmaceu-
35 tiques destinées au traitement d'affections résultant d'une
stimulation anormale des récepteurs AT₁ et AT₂ de l'angio-
tensine II, de produits de formule (I) :

5



(I)

dans laquelle

- 10 R_1 représente un radical alkyl, alkylthio et alcoxy, linéaire ou ramifié renfermant au plus 6 atomes de carbone, aryle, arylthio, aryloxy, arylalkyle, dans lequel le radical alkyle est linéaire ou ramifié et renferme au plus 6 atomes de carbone,

- 15 R_2 représente :

OH

|

- a) les radicaux -S-R, -O-R et -C-COOH dans lesquels R

|

R

- 20 représente un radical alkyle ou alkényle, linéaire ou ramifié renfermant au plus 8 atomes de carbone, cycloalkyle renfermant au plus 6 atomes de carbone ou aryle, les radicaux alkyle, alkényle, cycloalkyle et aryle étant éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les
- 25 atomes d'halogène, le radical hydroxyle, alcoxy et alkylthio linéaire ou ramifié renfermant au plus 6 atomes de carbone et phényle lui-même éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les atomes d'halogène, le radical hydroxyle et les radicaux alcoxy, linéaire ou ramifié renfer-
- 30 mant au plus 6 atomes de carbone,

- b) un atome d'halogène,

- c) un radical -C-Z dans lequel Z représente un radical

||

O

- 35 hydroxyle, alcoxy ou carboxy libre, salifié ou estérifié,

R_3 est choisi parmi

- un radical carboxy libre, salifié ou estérifié,
- un radical acyle, éventuellement substitué par un radical

phényle, thiényle ou tétrazolyle,

- un atome d'halogène,

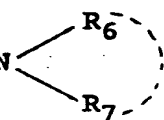
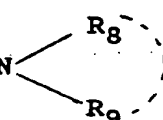
- un radical alkyle, alkényle ou alkylthio linéaire ou ramifié, renfermant au plus 8 atomes de carbone,

5 éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les atomes d'halogène, les radicaux

. hydroxyle, alcoxy, acyle, aryle,

. carboxy libre, salifié, estérifié ou amidifié,

10

. les radicaux -CO-N  et -N 

dans lesquels :

ou bien R_6 et R_7 ou R_8 et R_9 , identiques ou différents, sont choisis parmi :

15

. l'atome d'hydrogène,

. les radicaux acyle, alkyle et alkényle renfermant au plus 6 atomes de carbone et alkylsulfonyl et arylsulfonyl, les radicaux étant éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux identiques ou différents

20

choisis parmi les atomes d'halogène, le radical hydroxyle, les radicaux alcoxy renfermant au plus 6 atomes de carbone ou le radical carboxy libre, salifié ou estérifié,

. les radicaux aryle, arylalkyle et arylalkényle, dans

25

lesquels les radicaux alkyle et alkényle linéaires ou ramifiés renferment au plus 6 atomes de carbone, ces radicaux aryle, arylalkyle et arylalkényle, étant éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les atomes d'halogène, les radicaux hydroxyle,

30

nitro, les radicaux alkyle, alkényle, haloalkyle, alcoxy et acyle renfermant au plus 6 atomes de carbone, le radical amino éventuellement substitué par un ou deux radicaux alkyles identiques ou différents renfermant au plus 6 atomes de carbone et les radicaux carboxy libre, salifié ou estérifié,

35

ou bien d'une part R_6 et R_7 et d'autre part R_8 et R_9 forment respectivement avec l'atome d'azote auxquels ils sont liés un radical hétérocyclique, choisis parmi les radicaux imidazo-

lyle, pyrrolyle, pyrrolinyle, pyrrolidinyle, pipéridinyle, pyrimidinyle, pyridazinyle, pipérazinyle, phénylpipérazinyle, oxazolyle, morpholinyle et thiomorpholinyle, azépine, indoly-
 5 le, ces radicaux étant éventuellement substitués par un ou
 plusieurs radicaux identiques ou différents choisis parmi les
 atomes d'halogène, les radicaux hydroxyle, trifluorométhyle,
 alkyle et alcoxy, ces radicaux renfermant au plus 6 atomes de
 carbone,

ou bien R_8 et R_9 , identiques ou différents, représentent un
 10 acide aminé ou l'un de R_8 ou R_9 représente un radical carba-
 moyle, alcoxycarboyle ou benzyloxycarboyle ou R_8 et R_9
 forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont liés un
 radical phtalimido ou succinimido,

R_4 représente

15 a) les radicaux $-(CH_2)_{m1}-COOR_{14}$, $-(CH_2)_{m1}-CONHR_{14}$,
 $-(CH_2)_{m1}-CN$, dans lesquels $m1$ représente un entier de 0 à 4,
 $-SO_2-NH-SO_2-R_{14}$, $-NH-SO_2-R_{14}$, $-PO_3R_{14}$, $-NH-SO_2-CF_3$ et

R_{14}

20 $-SO_2-N=C-N(CH_3)_2$, $-(CH_2)_{m1}-SO_3R_{14}$, $-CO-NH-OR_{14}$,
 $-CO-NH-NH-SO_2-CF_3$, $-CO-NH-SO_2-R_{14}$, $-CH_2SO_2NHCO-R_{14}$,
 $-CH_2-SO_2-NHR_{14}$, $-CH_2CONH-SO_2R_{14}$, $-NHSO_2NHCO-R_{14}$,
 $-NHCONHSO_2-R_{14}$, $NH-CH_2-SO_2-NHR_{14}$, $-CONHSO_2NR_{14}R_{15}$,
 $-SO_2NHCONR_{14}R_{15}$, $-SO_2N(R_{14})OR_{15}$, $-SO_2NHPO(R_{14})_2$,
 25 $-CONHPO(R_{14})_2$, $-SO_2NHCN$, $-SO_2NHCOR_{14}$, $SO_2-NHCO_2R_{14}$,
 $-SO_2NHSO_2NR_{14}R_{15}$, $-SO_2NHSO_2N(-CH_2-CH_2-)_2D$, $-NHSO_2NHSO_2R_{14}$,
 $-NHSO_2NHPO(R_{14})_2$, $-NR_{14}COCO_2H$, $-SO_2NHCO_2R_{14}$,
 $-SO_2-NH-CS-R_{14}$, $-SO_2-NH-CS-NH-R_{14}$,

avec D représente un atome d'oxygène ou de soufre,

30 b) le radical $-SO_2-W-R_{14}$ dans lequel W représente le radical
 $-NR_{15}-$, $-NH-CO-$, $-NH-CO-O-$, $-N=CH-N-R_{15}-$ ou $-NH-CO-NR_{15}-$,
 radical dans lequel ou bien R_{14} et R_{15} identiques ou diffé-
 rents, sont choisis parmi l'atome d'hydrogène, le radical
 alkyle ou alkényle linéaire ou ramifié, renfermant au plus 8
 35 atomes de carbone, cycloalkyle renfermant au plus 6 atomes de
 carbone et aryle, les radicaux alkyle, alkényle, cycloalkyle
 et aryle, étant éventuellement substitués par un ou plusieurs
 radicaux choisis parmi les atomes d'halogène, les radicaux

hydroxyle, alcoxy renfermant au plus 4 atomes de carbone, nitro, cyano, amino, mono et dialkylamino, carboxy libre, salifié ou estérifié, haloalkyle, alkylthio, haloalkylthio, haloalcoxy, carbamoyle, acyle, acyloxy, cycloalkyle, cyclo-
5 alkényle, aryle, phénylthio, pyridyle, tétrazolyle, thiényle, nitropyridyle, pyrimidyle, diazole, pipéridinyle, alkyl-
pipéridinyle, thiazolyle, alkylthiazolyle, tétrahydrofuranyle et méthyltétrahydrofuranyle éventuellement substitués par un
ou plusieurs radicaux choisis parmi les atomes d'halogène et
10 le radical hydroxyle ou alcoxyle renfermant au plus 4 atomes de carbone ;

ou bien R_{14} et R_{15} forment avec l'atome d'azote auquel ils sont liés un radical choisi parmi les radicaux pyrrolyle, pyrrolinyle, pyrrolidinyle, pipérazinyle, alkylpipérazinyle,
15 phénylpipérazinyle, morpholinyle et indolinyle, étant entendu que les radicaux alkyle dans les produits de formule (I) sont éventuellement interrompus par un ou plusieurs hétéroatomes choisis parmi les atomes d'oxygène, soufre et azote et les atomes de soufre dans les produits de formule (I) peuvent
20 éventuellement être oxydés sous forme de sulfone ou de sulfoxyde, lesdits produits de formule (I) étant sous toutes les formes isomères racémiques, énantiomères et diastéréoisomères possibles ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales et organi-
25 ques desdits produits de formule (I).

Les produits de formule (I) tels que définis ci-dessus sont décrits dans les demandes de brevets européennes EP 465368 et EP 503162 et peuvent donc être préparés notamment ainsi qu'il est indiqué dans ces demandes de brevets
30 européennes.

Dans les produits de formule (I) et dans ce qui suit :
- le terme radical alkyle linéaire ou ramifié désigne de préférence les radicaux méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, butyle, isobutyle, sec-butyle et tert-butyle mais peut éga-
35 lement représenter un radical pentyle ou hexyle et particulièrement isopentyle et isohexyle,
- le terme radical alkényle linéaire ou ramifié désigne de préférence un radical vinyle, allyle, 1-propényle, butényle

et particulièrement 1-butényle, ou pentényle,

- le terme radical alkynyle linéaire ou ramifié désigne de préférence un radical éthyne, propargyle, butynyle ou pentynyle.

- 5 Parmi les radicaux alkyles interrompus par un ou plusieurs hétéroatomes, on peut citer par exemple les radicaux méthoxyméthyle, méthoxyéthoxyméthyle, propylthiopropyle, propyloxypropyle, propylthioéthyle, méthylthiométhyle,
- le terme atome d'halogène désigne de préférence l'atome de
- 10 chlore, mais peut aussi représenter un atome de fluor, de brome ou d'iode,
- le terme radical alcoxy linéaire ou ramifié désigne de préférence les radicaux méthoxy, éthoxy, propoxy ou isopropoxy, mais peut aussi représenter un radical butoxy linéaire,
- 15 secondaire ou tertiaire,
- le terme radical acyle désigne de préférence un radical ayant de 1 à 6 atomes de carbone tel que par exemple le radical formyle, acétyl-, propionyle, butyryl- ou benzoyl-, mais également le radical pentanoyl-, hexanoyl-, acryloyl-, croto-
- 20 noyl- ou carbamoyl-,
- le terme radical acyloxy désigne par exemple un radical dans lequel le radical acyle a les valeurs indiquées ci-dessus et désigne de préférence un radical formyloxy, acétyloxy, propionyloxy, butyryloxy ou benzoyloxy,
- 25 - le terme radical cycloalkyle désigne de préférence les radicaux cyclopropyle, cyclobutyle et tout particulièrement les radicaux cyclopentyle et cyclohexyle,
- le terme radical aryle désigne les radicaux insaturés, monocycliques ou constitués de cycles condensés, carbocycliques ou hétérocycliques, étant entendu que les radicaux
- 30 hétérocycliques peuvent renfermer un ou plusieurs hétéroatomes identiques ou différents choisis parmi les atomes d'oxygène, d'azote ou de soufre.

Comme exemples de tel radical aryle, on peut citer les

35 radicaux phényle, naphtyle, thiényl- tel que 2-thiényl- et 3-thiényl-, furyl- tel que 2-furyl-, pyridyl- tel que 2-pyridyl- et 3-pyridyl-, pyrimidyl-, pyrrolyl-, thiazolyl-, isothiazolyl-, pyrazolyl-, triazolyl-, tétrazolyl-, thiadiazol-

lyle, thiatriazolyle, oxazolyle, oxadiazolyle, 3- ou 4-isoxazolyle ; benzothiényle tel que 3-benzothiényle, benzofuryle, benzopyrrolyle, benzimidazolyle, benzoxazolyle, thionaphtyle, indolyle, indolinyle ou purinyle, pyrrolidinyle, pipéridino, morpholino, pipérazinyle, ces radicaux pouvant être substitués par un ou plusieurs radicaux tels que définis ci-dessus comme par exemple dans méthylpipérazinyle, fluorométhylpipérazinyle, éthylpipérazinyle, propylpipérazinyle, phénylpipérazinyle ou benzylpipérazinyle ;

10 - le terme arylalkyle désigne des radicaux dans lesquels respectivement les radicaux alkyle et aryle peuvent prendre les valeurs définies ci-dessus pour ces radicaux ; comme exemples de tels radicaux arylalkyle on peut citer les radicaux benzyle, diphénylméthyle, triphénylméthyle, naphtyl-
15 méthyle, indénylméthyle, thiénylméthyle tel que 2-thiénylméthyle, furylméthyle tel que furfuryle, pyridylméthyle, pyrimidylméthyle ou pyrrolylméthyle, étant entendu que dans la liste non exhaustive d'exemples de radicaux telle que citée ci-dessus, le radical alkyle peut être représenté tout
20 aussi également par les radicaux éthyle, propyle ou butyle tel que, par exemple, dans le radical phényléthyle ;

- le terme radical haloalkyle désigne de préférence les radicaux dans lesquels le radical alkyle est tel que défini ci-dessus et est substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène
25 tel que défini ci-dessus comme par exemple dans bromoéthyle, trifluorométhyle, trifluoroéthyle ou encore pentafluoroéthyle,

- le terme radical alkylthio désigne de préférence les radicaux dans lesquels le radical alkyle est tel que défini ci-dessus comme par exemple dans méthylthio ou éthylthio,
30

- le terme radical haloalkylthio désigne de préférence les radicaux dans lesquels le radical alkyle est tel que défini ci-dessus et est substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène tel que défini ci-dessus comme par exemple dans bromo-
35 éthylthio, trifluorométhylthio, trifluoroéthylthio ou encore pentafluoroéthylthio,

- le terme radical haloalcoxy désigne de préférence les radicaux dans lesquels le radical alcoxy est tel que défini ci-

dessus et est substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène tel que définis ci-dessus comme par exemple dans bromoéthoxy, trifluorométhoxy, trifluoroéthoxy ou encore pentafluoroéthoxy,

- 5 - le terme radical aryloxy désigne de préférence les radicaux dans lesquels le radical aryle est tel que défini ci-dessus comme par exemple dans phénoxy,
- le terme radical arylthio désigne de préférence les radicaux dans lesquels le radical aryle représente les radicaux
- 10 tels que définis ci-dessus comme par exemple dans phénylthio,
- le terme radical aryle substitué par un radical alkylthio représente par exemple le radical benzylthio ou phénéthylthio.

Dans tous les radicaux que peuvent représenter R_1 , R_2 , R_3 et R_4 , tels que définis ci-dessus, les atomes de soufre peuvent ne pas être oxydés comme dans les radicaux alkylthio, arylthio, cycloalkylthio tel que par exemple cyclohexylthio ou au contraire être oxydés pour donner les radicaux alkylsulfinyle, cycloalkylsulfinyle, arylsulfinyle, alkylsulfonyle, cycloalkylsulfonyle ou arylsulfonyle :

20 nyle, cycloalkylsulfonyle ou arylsulfonyle :

- les termes radical alkylthio, alkylsulfinyle et alkylsulfonyle désignent les radicaux dans lesquels le radical alkyle linéaire ou ramifié peut représenter, par exemple, les valeurs indiquées ci-dessus pour le radical alkyle ; ces
- 25 radicaux représentent ainsi de préférence les radicaux méthylthio, hydroxyméthylthio, éthylthio, aminoéthylthio, méthylsulfinyle, éthylsulfinyle, méthylsulfonyle, éthylsulfonyle mais peut aussi représenter un radical propylthio, isopropylthio, butylthio, sec-butylthio, tert-butylthio,
- 30 isopentylthio ou isohexylthio ou ces radicaux dans lesquels le radical thio est oxydé en radical sulfinyle ou sulfonyle,
- le terme radical arylthio, arylsulfinyle et arylsulfonyle désigne les radicaux dans lesquels le radical aryle peut représenter, par exemple, les valeurs indiquées ci-dessus
- 35 pour le radical aryle comme, par exemple, dans phénylthio, pyridylthio ou pyrimidylthio, imidazolylthio, N-méthylimidazolylthio ou ces radicaux dans lesquels le radical thio est oxydé en radical sulfinyle ou sulfonyle tel que par exemple

dans phénylsulfinyle ou phénylsulfonyle.

Parmi les substituants des radicaux alkylthio, alcoxy, arylthio et aryloxy, éventuellement oxydés, on peut citer par exemple les radicaux hydroxyle, alcoxy, carboxy libre, salicylé ou estérifié, acyle, acyloxy, alkyle, phényle, les atomes d'halogène.

Comme exemples de radicaux alkyle substitués par un radical aryle, on peut citer, par exemple, les radicaux benzyle, diphenylméthyle, triphenylméthyle, naphthylméthyle, 10 indénylméthyle, thiénylméthyle tel que 2-thiényl méthyle, furylméthyle tel que furfuryle, pyridylméthyle, pyrimidylméthyle ou pyrrolylméthyle, étant entendu que dans la liste non exhaustive d'exemples de radicaux telle que citée ci-dessus, le radical alkyle peut être représenté tout aussi 15 également par les radicaux éthyle, propyle ou butyle tel que, par exemple, dans le radical phénéthyle.

Comme exemples de radicaux alkényle substitués par un radical aryle, on peut citer, par exemple, les exemples donnés ci-dessus de radicaux arylalkyle dans lesquels le 20 radical alkyle est remplacé par un radical alkényle tel que par exemple dans les radicaux phénylvinyle ou phénylallyle, étant entendu que dans ces radicaux le radical phényle peut être remplacé tout aussi également par un radical naphtyl, pyridyle ou encore par exemple l'un des radicaux aryles tels 25 que définis ci-dessus.

Les radicaux arylalkyle tels que définis ci-dessus, désignent de préférence des radicaux alkylphényle tels que benzyle, phénéthyle, et également les radicaux phénylpropyle et phénylbutyl.

30 Les radicaux carbamoyle et amino que peuvent représenter ou porter l'un ou plusieurs des éventuels substituants des radicaux définis dans les produits de formule (I) et dans ce qui suit, désignent des radicaux dans lesquels à l'atome d'azote sont liés deux radicaux, identiques ou différents, 35 choisis parmi l'atome d'hydrogène pour donner le radical amino ; les radicaux alkyle tels que définis ci-dessus pour donner les radicaux monoalkyl- ou dialkylamino dans lesquels les radicaux alkyles linéaires ou ramifiés renferment de 1 à

6 atomes de carbone ; les radicaux phényle, benzyle, phénéthyle ou naphthyle, tous ces radicaux étant éventuellement substitués ainsi qu'il est indiqué ci-dessus et ci-après.

Lorsque R_6 et R_7 d'une part, R_8 et R_9 d'autre part ou
5 R_{14} et R_{15} encore d'autre part, tels que définis ci-dessus, forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont liés un hétérocycle, il s'agit, par exemple, d'un cycle pyrrolyle, imidazolyle, indolyle, indolinyle, purinyle, pyrrolidinyle, pipéridino, morpholino, pipérazinyle, imidazolidinyle, pyra-
10 zolidinyle, thiomorpholinyle, azépine ; ces radicaux peuvent être éventuellement substitués par les substituants déjà mentionnés précédemment et en particulier par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les atomes de chlore et de fluor, les radicaux méthyle, éthyle, isopropyle, tert-butyle, méthoxy,
15 éthoxy, propoxy, benzoyle, méthoxycarbonyle, éthoxycarbonyle, comme par exemple dans méthylpipérazinyle, éthylpipérazinyle, propylpipérazinyle, phénylpipérazinyle ou benzylpipérazinyle : dans ces deux derniers radicaux, les radicaux phényle et benzyle peuvent être substitués comme indiqué précédemment
20 dans les radicaux aryle, arylalkyle et arylalkényle, comme par exemple dans chlorophényle ou trifluorophényle.

L'hétérocycle que peuvent former R_6 et R_7 d'une part, R_8 et R_9 d'autre part ou R_{14} et R_{15} encore d'autre part respectivement avec l'atome d'azote auquel ils sont liés représente
25 de préférence un hétérocycle saturé.

De plus, dans les produits de formule (I), les radicaux carbamoyle ou amino sont tels que les radicaux portés par l'atome d'azote, identiques ou différents, peuvent représen-
ter des chaînes aliphatiques ou cyclisées ou peuvent former
30 avec l'atome d'azote auquel ils sont liés un hétérocycle, ainsi qu'il a été défini ci-dessus pour R_6 , R_7 , R_8 , R_9 , R_{14} et R_{15} .

Les radicaux carbamoyle substitué et amino substitué désignent respectivement les radicaux dans lesquels l'atome
35 d'azote peut être substitué par un ou deux radicaux choisis parmi les radicaux tels que définis précédemment notamment le ou les radicaux alkyle choisis parmi les radicaux alkyle tels que définis ci-dessus comme par exemple pour monoalkylamino

dans méthylamino ou éthylamino ou isopropylamino ou par exemple pour dialkylamino dans diméthylamino, diéthylamino ou encore méthyléthylamino, ces radicaux alkyles étant éventuellement substitués ainsi qu'il est indiqué ci-dessus, comme
5 par exemple les radicaux méthoxyméthyle, méthoxyéthyle, éthoxyéthyle.

A titre d'exemple et de façon non exhaustive, le terme radical carbamoyle désigne les radicaux carbamoyle substitué sur l'atome d'azote par un ou deux radicaux alkyle éventuellement substitués ainsi qu'il est défini ci-dessus, pour
10 former notamment un groupe N-monoalkyl carbamoyle tel que N-méthylcarbamoyle, N-éthylcarbamoyle ou un groupe N,N-dialkyl carbamoyle, tel que N,N-diméthylcarbamoyle, N,N-diéthylcarbamoyle ; un groupe N-(hydroxyalkyl) carbamoyle, tel que
15 N-(hydroxyméthyl) carbamoyle, N-(hydroxyéthyl) carbamoyle, phénylcarbamoyle ; pyridylcarbamoyle ; benzylcarbamoyle ; N-méthyl N-phénylcarbamoyle ; pyridylméthylcarbamoyle. Par ailleurs, parmi les radicaux alkyles substitués, on peut citer également les radicaux alkyles substitués par un radical
20 carbamoyle tel que défini ci-dessus, pour former un groupe carbamoylalkyle tel que carbamoylméthyle ou carbamoyléthyle.

Le radical amino peut être un radical alcoxycarbonylamino, ce radical étant alors de préférence le radical tert-
25 butyloxycarbonylamino ou le radical benzyloxycarbonylamino.

Les radicaux amino et carbamoyle peuvent encore notamment être substitués par un ou deux acides aminés choisis parmi les 20 acides aminés naturels tels que notamment la proline ou par exemple la glycine, l'alanine, la leucine,
30 l'isoleucine, la valine ou la phénylalanine ou l'un des autres acides aminés naturels connus de l'homme de métier.

Selon que m_1 représente la valeur 0, 1, 2, 3 ou 4 le radical $-(CH_2)_{m_1}-$ représente une simple liaison, le radical méthylène, le radical éthylène, propylène, isopropylène ou
35 butylène.

Le ou les radicaux carboxy des produits de formule (I) peuvent être salifiés ou estérifiés par les groupements divers connus de l'homme du métier parmi lesquels on peut

citer, par exemple :

- parmi les composés de salification, des bases minérales telles que, par exemple, un équivalent de sodium, de potassium, de lithium, de calcium, de magnésium ou d'ammonium ou
5 des bases organiques telles que, par exemple, la méthylamine, la propylamine, la triméthylamine, la diéthylamine, la triéthylamine, la N,N-diméthyléthanolamine, le tris (hydroxyméthyl) amino méthane, l'éthanolamine, la pyridine, la picoline, la dicyclohexylamine, la morpholine, la benzylamine, la
10 procaïne, la lysine, l'arginine, l'histidine, la N-méthylglucamine,
- parmi les composés d'estérification, les radicaux alkyle pour former des groupes alcoxy carbonyle tel que, par exemple, méthoxycarbonyle, éthoxycarbonyle, tert-butoxycarbonyle
15 ou benzyloxycarbonyle, ces radicaux alkyles pouvant être substitués par des radicaux choisis par exemple parmi les atomes d'halogène, les radicaux hydroxyle, alcoxy, acyle, acyloxy, alkylthio, amino ou aryle comme, par exemple, dans les groupements chlorométhyle, hydroxypropyle, méthoxy-
20 méthyle, propionyloxyméthyle, méthylthiométhyle, diméthylaminoéthyle, benzyle ou phénéthyle.

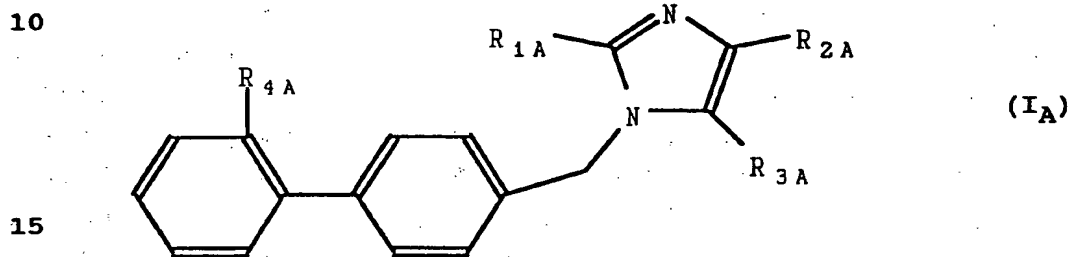
Les sels d'addition avec les acides minéraux ou organiques des produits de formule (I) peuvent être, par exemple, les sels formés avec les acides chlorhydrique, bromhydrique,
25 iodhydrique, nitrique, sulfurique, phosphorique, propionique, acétique, formique, benzoïque, maléique, fumarique, succinique, tartrique, citrique, oxalique, glyoxylique, aspartique, ascorbique, les acides alcoylmonosulfoniques tels que par exemple l'acide méthanesulfonique, l'acide éthanesulfonique,
30 l'acide propanesulfonique, les acides alcoyldisulfoniques tels que par exemple l'acide méthanedisulfonique, l'acide alpha, bêta-éthanedisulfonique, les acides arylmonosulfoniques tels que l'acide benzènesulfonique et les acides aryldisulfoniques.

35 Lorsque R_2 et R_3 représentent tous deux un groupement soufré, R_2 et R_3 étant identiques ou différents, dans les produits préférés de l'invention ces groupements soufrés n'ont pas nécessairement le même degré d'oxydation.

R_2 et R_3 peuvent ainsi notamment représenter les radicaux alkylthio, substitués par un ou plusieurs atomes d'halogène tels que chlore et fluor, pour donner par exemple les radicaux : $-S-CF_3$; $-S-CHF_2$; $-S-CH_2F$; $-S-CF_2-CHF_2$;

5 $-S-CF_2-CF_3$.

L'invention a notamment pour objet l'utilisation telle que définie ci-dessus, des produits de formule (I) telle que définie ci-dessus et répondant à la formule (I_A) :



dans laquelle R_{1A} représente un radical alkyle ou alkylthio linéaire ou ramifié, renfermant au plus 6 atomes de carbone, R_{2A} représente

20

a) les radicaux $-S-R_A$ et $-C-COOH$ dans lesquels R_A représente

25

un radical alkyle ou alkényle, linéaire ou ramifié, renfermant au plus 8 atomes de carbone, cycloalkyle ou phényle, ces radicaux étant éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les atomes d'halogènes et plus particulièrement le fluor,

b) un atome d'halogène,

30

c) un radical $-C-Z$ dans lequel Z représente un radical



carboxy libre, salifié ou estérifié.

R_{3A} représente

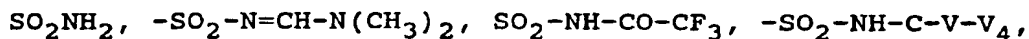
35

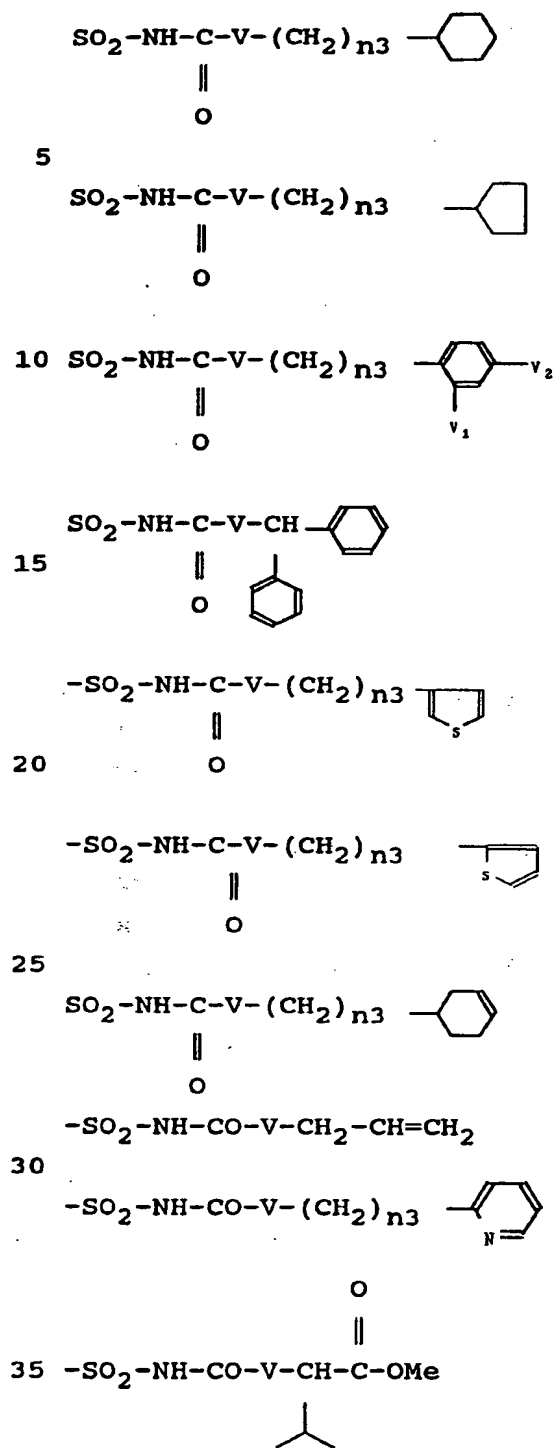
- un radical carboxy libre, salifié, estérifié ou amidifié,
- un radical formyle et acétyle éventuellement substitué par un radical phényle, benzyle, phénéthyle ou tétrazolyle,
- un atome d'halogène,

- un radical alkyle, alkényle ou alkylthio linéaire ou ramifié, renfermant au plus 8 atomes de carbone, éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les radicaux hydroxyle, alcoxy, acyle, phényle, carboxy libre, salifié, estérifié ou amidifié, carbamoyle et amino éventuellement substitués sur l'atome d'azote par un ou deux radicaux choisis parmi les radicaux alkyle renfermant au plus 6 atomes de carbone, acyle, alkylsulfonyle, phénylsulfonyle, phényle, phénylalkyle, ces radicaux étant éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les atomes d'halogène, le radical hydroxyle et les radicaux alcoxy linéaire ou ramifié renfermant au plus 4 atomes de carbone, R_{4A} représente $SO_2-W_A-R_{16A}$, dans lequel W_A représente le radical $-NH-$, $NH-CO-$, $-NH-CO-O-$, $N=CH-N-R_{17A}$ ou $-NH-CO-NH-$

et R_{16A} et R_{17A} représentent un atome d'hydrogène, un radical alkyle ou alkényle, linéaire ou ramifié renfermant au plus 4 atomes de carbone, ou un radical aryle, ces radicaux étant éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les atomes d'halogène, les radicaux hydroxyle, alcoxy renfermant au plus 4 atomes de carbone, nitro, cyano, amino, mono et dialkylamino, carboxy libre, salifié ou estérifié, cyclohexyle, cyclohexényle, pyridyle, thiényle et phényle, ces radicaux étant éventuellement substitués par un atome d'halogène ou un radical hydroxyle ou alcoxy renfermant au plus 4 atomes de carbone, étant entendu que les atomes de soufre dans les produits de formule (I_A) peuvent éventuellement être oxydés sous forme de sulfone ou de sulfoxyde, lesdits produits de formule (I_A) étant sous toutes les formes isomères racémiques, énantiomères et diastéréoisomères possibles ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales et organiques desdits produits de formule (I_A) .

Le radical $SO_2-W_A-R_{16A}$ que représente R_{4A} peut notamment représenter les radicaux suivants :





avec n_3 représente un entier de 0 à 3, V représente -NH-, -O- ou une simple liaison, V_1 et V_2 identiques ou différents représentent un atome d'hydrogène, un atome d'halogène notamment chlore et fluor et un radical alcoxy notamment méthoxy, V_4 représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle tel que notamment méthyle, éthyle, propyle et butyle.

L'invention a particulièrement pour objet l'utilisation telle que définie ci-dessus des produits de formule (I) suivants, dénommés respectivement P1 à P13 :

- 10 - Acide 2-butyl 1-[(2'-((((cyclohexylméthyl) amino) carbonyl) amino) sulfonyl) (1,1'-biphényle) 4-yl) méthyle] 4-méthylthio 1H-imidazole 5-carboxylique,
- Acide 2-butyl 4-(méthylthio) 1-[(2'-((((phénylméthyle) amino) carbonyl) amino) sulfonyl) (1,1'-biphényle) 4-yl) méthyle] 1H-imidazole 5-carboxylique,
- 15 - Acide 2-butyl 4-(méthylthio) 1-[(2'-((((1-β-phénylpropyle) amino) carbonyl) amino) sulfonyl) (1,1'-biphényle) 4-yl) méthyle] 1H-imidazole 5-carboxylique,
- Acide 2-butyl 4-(méthylthio) 1-[(2'-((((1-(4-phénylbutyle) amino) carbonyl) amino) sulfonyl) (1,1'-biphényle) 4-yl) méthyle] 1H-imidazole 5-carboxylique,
- 20 - Acide 2-butyl 1-[(2'-((((4-méthoxy) phénylméthyle) amino) carbonyl) amino) sulfonyl) (1,1'-biphényle) 4-yl) méthyle] 4-méthylthio 1H-imidazole 5-carboxylique,
- 25 - Acide 2-butyl 1-[(2'-((((4-fluoro) phénylméthyle) amino) carbonyl) amino) sulfonyl) (1,1'-biphényle) 4-yl) méthyle] 4-méthylthio 1H-imidazole 5-carboxylique,
- Acide 2-butyl 1-[(2'-((((1-(1-carboxy 2-phényl) éthyle) amino) carbonyl) amino) sulfonyl) (1,1'-biphényle) 4-yl) méthyle] 4-méthylthio 1H-imidazole 5-carboxylique,
- 30 - Acide 2-butyl 4-(méthylthio) 1-[(2'-((((2-thiényl) méthoxycarbonyl) amino) sulfonyl) (1,1'-biphényle) 4-yl) méthyle] 1H-imidazole 5-carboxylique,
- Acide 2-butyl 4-(méthylthio) 1-[(2'-((((3-thiényl) méthoxycarbonyl) amino) sulfonyl) (1,1'-biphényle) 4-yl) méthyle] 1H-imidazole 5-carboxylique,
- 35 - Acide 2-butyl 1-[(2'-((((cyclohexane 4-yl) méthoxycarbonyl) amino) sulfonyl) (1,1'-biphényle) 4-yl) méthyle] 4-méthylthio

1H-imidazole 5-carboxylique,

- Acide 2-butyl 1-[(2'-(((cyclohexyl) méthoxycarbonyl) amino) sulfonyl) (1,1'-biphényl) 4-yl) méthyl] 4-méthylthio 1H-imidazole 5-carboxylique,

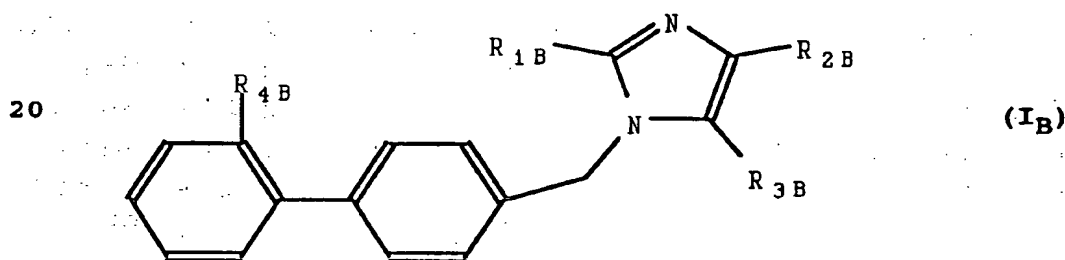
5 - Acide 2-butyl 4-(méthylthio) 1-[(2'-(((phénylméthoxycarbonyl) amino) sulfonyl) (1,1'-biphényl) 4-yl) méthyl] 1H-imidazole 5-carboxylique,

- ((4'-((2-butyl 5-formyl 4-méthoxy 1H-imidazol 1-yl) méthyl) (1,1'-biphényl) 2-yl) sulfonyl) carbamate de (phénylméthyle).

10 Les produits indiqués ci-dessus peuvent notamment être préparés ainsi qu'il est indiqué dans la demande de brevet européen EP 0503162.

Parmi les produits de formules (I) et (I_A) certains produits de formule (I_B) sont nouveaux.

15 L'invention a aussi particulièrement pour objet les produits de formule (I_B) :



25 dans laquelle

R_{1B} représente un radical alkyle, linéaire ou ramifié renfermant au plus 4 atomes de carbone,

R_{2B} représente un radical alkylthio, linéaire ou ramifié renfermant au plus 4 atomes de carbone, éventuellement subs-

30 titué par un ou plusieurs atomes de fluor,

R_{3B} représente

- un radical carboxy libre, salifié, estérifié ou amidifié,

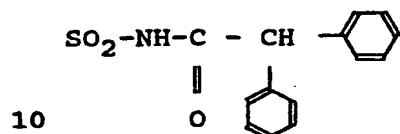
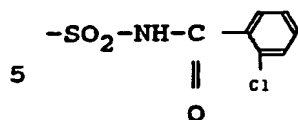
- un radical acyle, carbamoyle,

- un radical alkyle et alkényle renfermant au plus 6 atomes

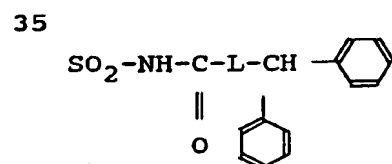
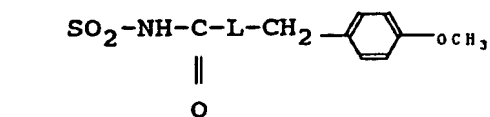
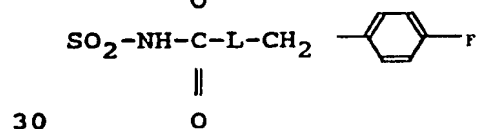
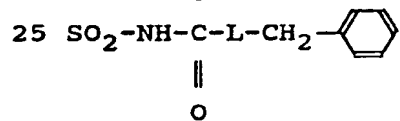
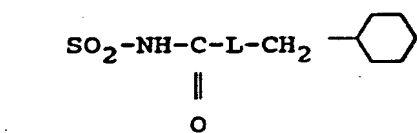
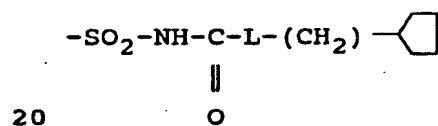
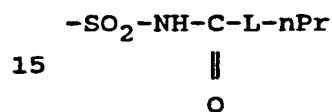
35 de carbone substitués par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les atomes d'halogène, les radicaux hydroxyle, alcoxy, carboxy, libre, salifié, estérifié ou amidifié, phényle et carbamoyle, éventuellement substitué par un radical phényle

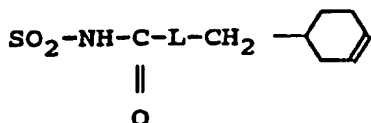
ou benzyle,

R_{4B} représente le radical $-\text{SO}_2-\text{NH}_2$, $-\text{SO}_2-\text{N}=\text{CH}-\text{N}(\text{CH}_3)_2$,

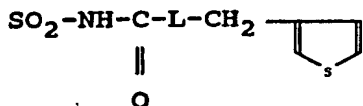


$-\text{SO}_2-\text{NH}-\text{CO}_2\text{Et}$, $-\text{SO}_2-\text{NH}-\text{CO}_2\text{Pr}$, $-\text{SO}_2-\text{NH}-\text{CO}_2\text{Bu}$, $-\text{SO}_2-\text{NH}-\text{CO}_2\text{H}$,

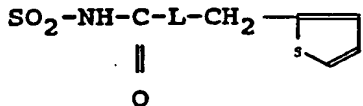




5



10



avec L représente -O- ou -NH- ,

- 15 étant entendu que les atomes de soufre dans les produits de formule (I_B) peuvent éventuellement être oxydés sous forme de sulfone ou de sulfoxyde, lesdits produits de formule (I_B) étant sous toutes les formes isomères racémiques, énantiomères et diastéréoisomères possibles ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales et organiques desdits produits de formule (I_B).

L'invention a tout particulièrement pour objet les produits de formule (I_B) telle que définie ci-dessus, répondant aux formules suivantes :

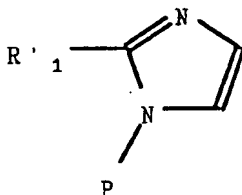
- 25 - Acide 2-butyl α-hydroxy α-méthyl 4-(méthylthio) 1-[(2'-(((phénylméthoxy) carbonyl) amino) sulfonyl) (1,1'-biphényl) 4-yl) méthyl] 1H-imidazole 5-acétique,
- Acide 2-butyl α-hydroxy α-méthyl 4-(méthylthio) 1-[(2'-(((propylamino) carbonyl) amino) sulfonyl) (1,1'-biphényl) 4-yl) méthyl] 1H-imidazole 5-acétique,
- 30 - Acide 2-butyl α-hydroxy α-méthyl 4-(méthylthio) 1-[(2'-(((phénylméthyl) amino) carbonyl) amino) sulfonyl) (1,1'-biphényl) 4-yl) méthyl] 1H-imidazole 5-acétique,
- Acide 2-butyl 1-[(2'-((((cyclohexylméthyl) amino) carbo- nyl) amino) sulfonyl) (1,1'-biphényl) 4-yl) méthyl] α-hydroxy α-méthyl 4-(méthylthio) 1H-imidazole 5-acétique,
- 35 - Acide 1-[(2'-((((phénylméthyl) amino) sulfonyl) (1,1'-biphényl) 4-yl) méthyl] α-hydroxy 4-(méthylthio) 2-propyl 1H-

- imidazole 5-acétique,
 - 1-[(2'-((((cyclohexylméthyl) amino) carbonyl) amino) sulfonyl) (1,1'-biphényle) 4-yl) méthyle] 4-(méthylthio) 2-propyle 1H-imidazole 5-carboxylate de sodium,
 5 - Acide 4-(méthylthio) 1-[(2'-((((phénylméthyle) amino) carbonyl) amino) sulfonyl) (1,1'-biphényle) 4-yl) méthyle] 2-propyle 1H-imidazole 5-carboxylique,
 - α -butyle α -hydroxy 4-(méthylthio) 1-[(2'-((((phénylméthyle) amino) carbonyl) amino) sulfonyl) (1,1'-biphényle) 4-yl) méthyle] 2-propyle 1H-imidazole 5-acétate de sodium,
 10 - Acide α -hydroxy 4-(méthylthio) α -phényl 1-[(2'-((((phénylméthyle) amino) carbonyl) amino) sulfonyl) (1,1'-biphényle) 4-yl) méthyle] 2-propyle 1H-imidazole 5-acétique,
 - Acide 1-[(2'-((((cyclohexylméthyle) amino) carbonyl) amino) sulfonyl) (1,1'-biphényle) 4-yl) méthyle] 4-(difluorométhyle) thio) 2-propyle 1H-imidazole 5-carboxylique,
 15 - Acide 4-[(difluorométhyle) thio) 1-[(2'-((((phénylméthyle) amino) carbonyl) amino) sulfonyl) (1,1'-biphényle) 4-yl) méthyle] 2-propyle 1H-imidazole 5-carboxylique,
 20 - Acide 4-[(difluorométhyle) thio) 2-propyle 1-[(2'-((((2-thiénylméthyle) amino) carbonyl) amino) sulfonyl) (1,1'-biphényle) 4-yl) méthyle] 1H-imidazole 5-carboxylique.

L'invention a également pour objet un procédé de préparation des produits de formule (I), telle que définie

25 ci-dessus, caractérisé en ce que :

soit l'on soumet un composé de formule (II):

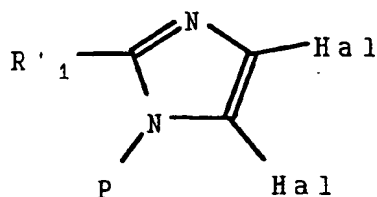


(II)

30 dans laquelle R'_1 a la signification indiquée ci-dessus pour
 35 R_1 , dans laquelle les éventuelles fonctions réactives sont éventuellement protégées par des groupements protecteurs et P représente un groupement protecteur de l'atome d'azote, à une réaction d'halogénéation pour obtenir un composé de

formule (III) :

5



(III)

dans laquelle R'1 et P ont les significations indiquées ci-dessus et Hal représente un atome d'halogène, que l'on soumet à une réaction d'échange halogène-métal sur l'un des atomes d'halogène puis à une réaction avec un composé de formule (IVa), (IVb), (IVc), (IVd) ou (IVe) :

15

(-S-R')₂ (IVa) ou MeSO₂SR' (IVb) ou

Cl-C-Oalk (IVc) ou (alk-O)₂-C (IVd) ou



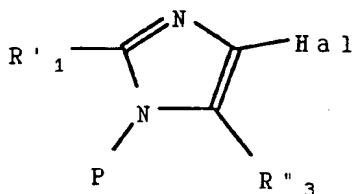
20

(alk-O-C)₂ (IVe)



dans lesquelles R' a la signification indiquée ci-dessus pour R, dans laquelle les éventuelles fonctions réactives sont éventuellement protégées par des groupements protecteurs, et alk représente un radical alkyle renfermant au plus 4 atomes de carbone, pour obtenir le composé de formule (V) :

30



(V)

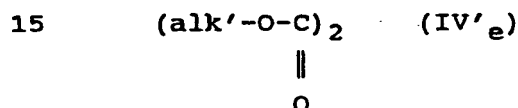
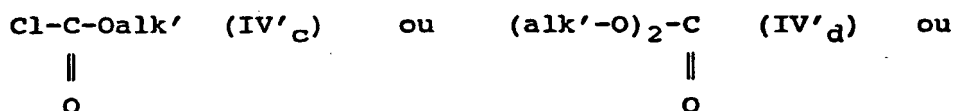
35

dans laquelle R'1, P et Hal ont les significations indiquées ci-dessus et R''3 représente S-R' ou K-O-alk tels que définis

ci-dessus avec K représente le radical -C- ou -C-C-,

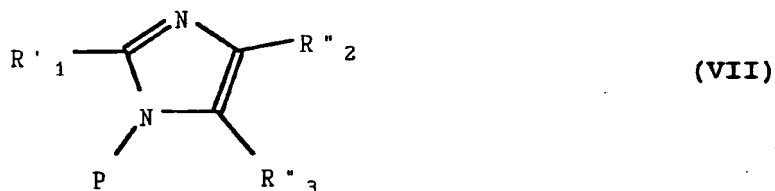


composé de formule (V) que l'on peut soumettre à une réaction
5 d'échange halogène-métal sur l'atome d'halogène puis à une
réaction avec un composé de formule (IV'a), (IV'b), (IV'c),
(IV'd) ou (IV'e) :



dans lesquelles R'' identique ou différent de R' a la signifi-
20 cation indiquée ci-dessus pour R, dans lesquelles les éven-
tuelles fonctions réactives sont éventuellement protégées par
des groupements protecteurs et alk' identique ou différent de
alk, représente un radical alkyle renfermant au plus 4 atomes
de carbone, pour obtenir le composé de formule (VII) :

25

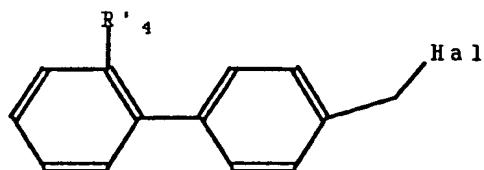


30

dans laquelle R'_1 et P ont les significations indiquées ci-
dessus, et R''_2 et R''_3 identiques ou différents représentent
-S-R', -S-R'', -K-Oalk ou -K-Oalk' tels que définis ci-dessus
dans lesquelles R', R'', alk, alk' et K ont les significations
35 indiquées ci-dessus,

produit de formule (VII) dont on libère la fonction amine
bloquée par P tel que défini ci-dessus, puis fait réagir avec
un composé de formule (VIII) :

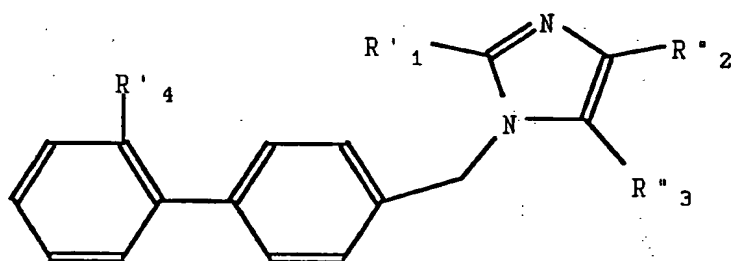
5



(VIII)

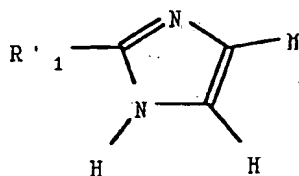
dans laquelle R'_4 a la signification indiquée ci-dessus pour R_4 , dans laquelle les éventuelles fonctions réactives sont éventuellement protégées par des groupements protecteurs et
 10 Hal représente un atome d'halogène pour obtenir un produit de formule (I₁) :

15

(I₁)

20 dans laquelle R'_1 , R''_2 , R''_3 et R'_4 ont les significations indiquées ci-dessus,
soit l'on soumet un composé de formule (IX) :

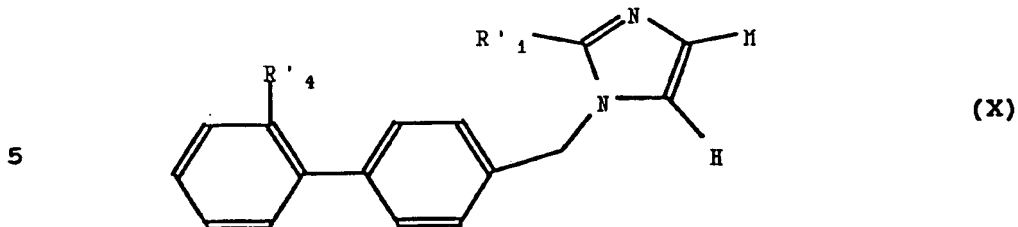
25



(IX)

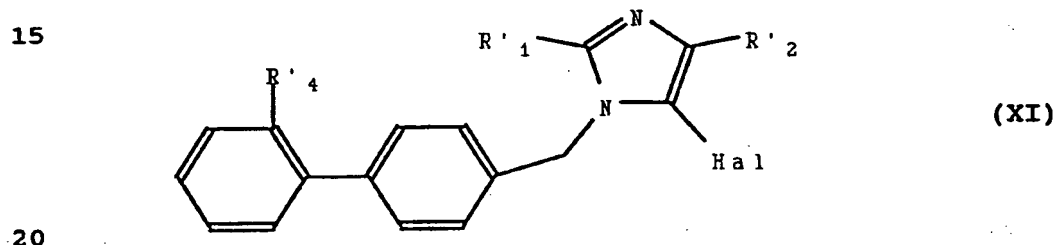
30 dans laquelle R'_1 a la signification indiquée ci-dessus et M représente un atome d'hydrogène ou le radical R'_2 qui a la signification indiquée ci-dessus pour R_2 , dans laquelle les éventuelles fonctions réactives sont éventuellement protégées par des groupements protecteurs,
 35 à une réaction avec le composé de formule (VIII) telle que définie ci-dessus, pour obtenir un produit de formule (X) :

24



dans laquelle R'_1 , M et R'_4 ont les significations indiquées
10 ci-dessus,

produits de formule (X) que lorsque M représente R'_2 tel que
défini ci-dessus, l'on soumet à une réaction d'halogénéation
pour obtenir le produit de formule (XI) :

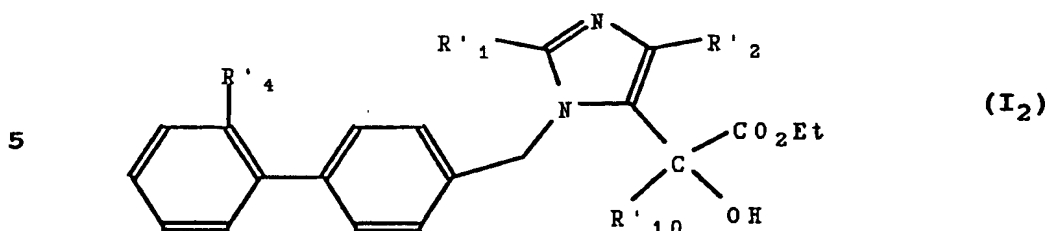


dans laquelle R'_1 , R'_2 , R'_4 et Hal ont les significations
indiquées ci-dessus, que l'on soumet à une réaction d'échange
halogène-métal puis à une réaction avec un composé de formule
25 (XII) :

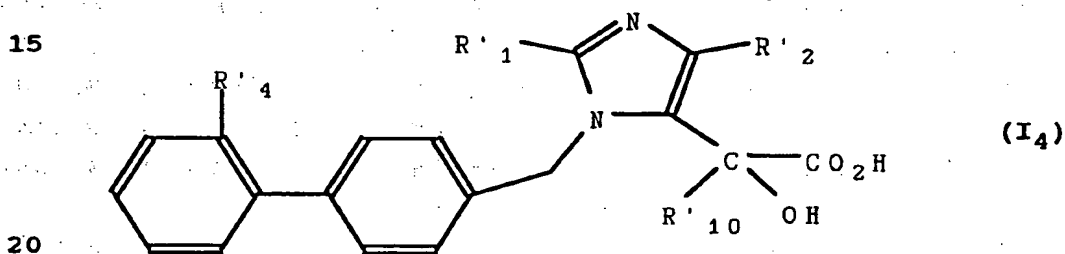


30 dans laquelle R'_{10} a la signification indiquée ci-dessus pour
 R_{10} , dans laquelle les éventuelles fonctions réactives sont
éventuellement protégées par des groupements protecteurs,
pour obtenir un produit de formule (I₂) :

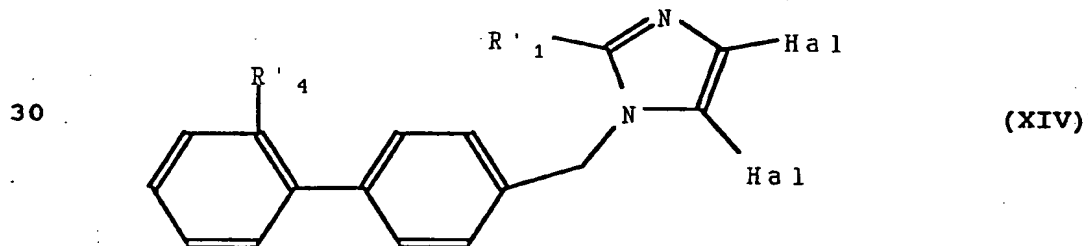
35



dans laquelle R'₁, R'₂, R'₄ et R'₁₀ ont les significations
10 indiquées ci-dessus,
ou bien l'on soumet le produit de formule (I₂) à une réaction
de saponification pour obtenir le produit de formule (I₄) :

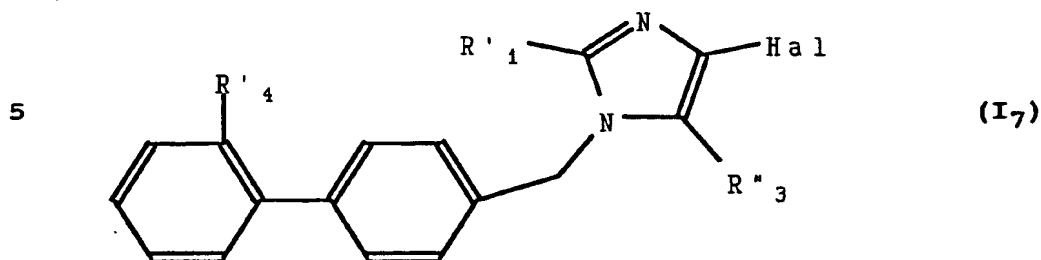


dans laquelle R'₁, R'₂, R'₄ et R'₁₀ ont les significations
indiquées ci-dessus,
le produit de formule (X) que lorsque M représente un atome
25 d'hydrogène, l'on peut soumettre à une réaction d'halogé-
nation pour obtenir le produit de formule (XIV) :

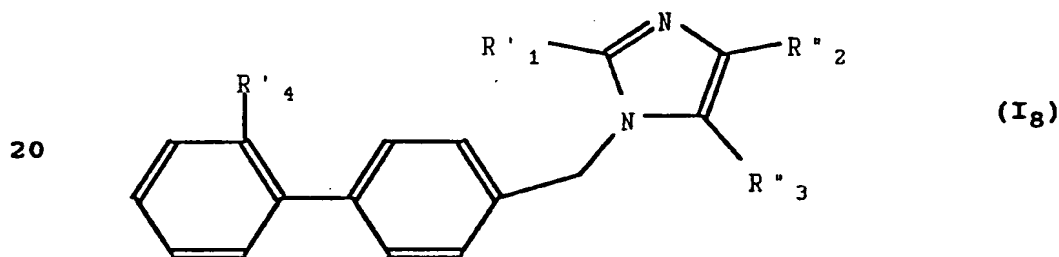


35 dans laquelle R'₁, R'₄ et Hal ont les significations indi-
quées ci-dessus, que l'on peut soumettre à une réaction
d'échange halogène métal puis à l'action d'un composé de
formule (IV_a), (IV_b), (IV_c), (IV_d) ou (IV_e) telle que définie

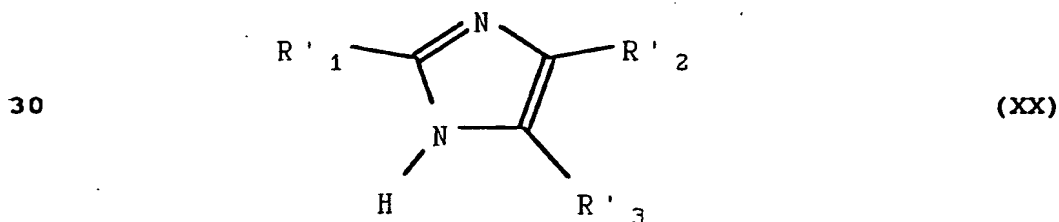
ci-dessus pour obtenir le produit de formule (I₇) :



10 dans laquelle R'₁, R'₄, Hal et R''₃ ont les significations indiquées ci-dessus, produit de formule (I₇) que l'on peut soumettre à une réaction d'échange halogène métal puis à l'action d'un composé de formule (IV'_a), (IV'_b), (IV'_c), (IV'_d) ou (IV'_e), telle que définie ci-dessus, pour obtenir
15 un produit de formule (I₈) :

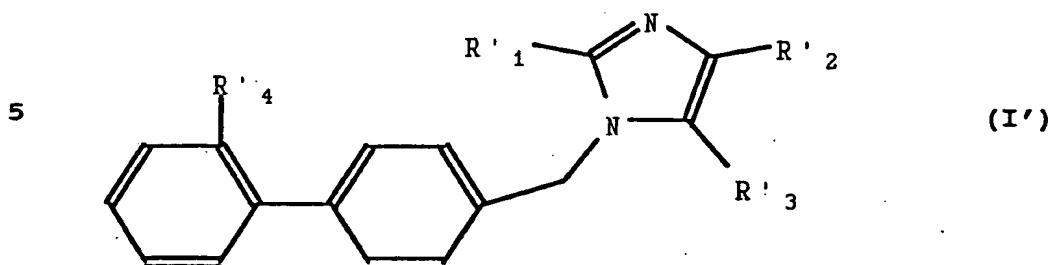


25 dans laquelle R'₁, R'₄, R''₂ et R''₃ ont les significations indiquées ci-dessus,
soit l'on soumet un composé de formule (XX) :



35 dans laquelle R'₁ et R'₂ ont les significations indiquées ci-dessus et R'₃ a la signification indiquée ci-dessus pour R₃ dans laquelle les éventuelles fonctions réactives sont éventuellement protégées par des groupements protecteurs, à une réaction avec le composé de formule (VIII) telle que

définie ci-dessus, pour obtenir un produit de formule (I') :

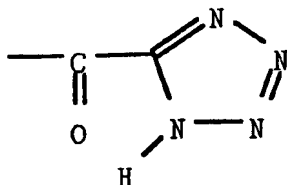


10 dans laquelle R'₁, R'₂, R'₃ et R'₄ ont les significations indiquées ci-dessus, produits de formules (I₁), (I₂), (I₃), (I₄), (I₅), (I₆), (I₇), (I₈) et (I') qui peuvent être des produits de formule (I) et que, pour obtenir des ou d'autres produits de formule 15 (I), l'on peut soumettre, si désiré et si nécessaire, à l'une ou plusieurs des réactions de transformations suivantes, dans un ordre quelconque :

- a) estérification de fonction acide,
- b) saponification de fonction ester en fonction acide,
- 20 c) transformation de fonction ester en fonction acyle,
- d) transformation de la fonction cyano en fonction acide,
- e) transformation de fonction acide en fonction amide, puis éventuellement en fonction thioamide,
- f) réduction de la fonction carboxy en fonction alcool,
- 25 g) transformation de fonction alcoxy en fonction hydroxyle, ou encore de fonction hydroxyle en fonction alcoxy,
- h) oxydation de fonction alcool en fonction aldéhyde, acide ou cétone,
- i) transformation du radical formyle en radical carbamoyle,
- 30 j) transformation du radical carbamoyle en radical nitrile,
- k) transformation de radical nitrile en tétrazolyle,
- l) oxydation de groupement alkylthio ou arylthio en sulfoxyde ou sulfone correspondant,
- m) transformation de fonction sulfure, sulfoxyde ou sulfone 35 en fonction sulfoximine correspondante,
- n) transformation de fonction oxo en fonction thioxo,
- o) déshydratation d'un radical hydroxylalkyle en radical alkényle,

p) transformation de fonction acide en fonction

5



- q) transformation de la fonction β -céto-sulfoxyde en fonction α -céto thio ester,
- 10 r) transformation d'un carbamate en urée et notamment d'un sulfonylcarbamate en sulfonylurée,
- s) élimination des groupements protecteurs que peuvent porter les fonctions réactives protégées,
- t) salification par un acide minéral ou organique ou par une
- 15 base pour obtenir le sel correspondant,
- u) dédoublement des formes racémiques en produits dédoublés, lesdits produits de formule (I) ainsi obtenus étant sous toutes les formes isomères possibles racémiques, énantiomères et diastéréoisomères.

20 Dans des conditions préférentielles de mise en oeuvre de l'invention, la réaction d'halogénéation des composés de formule (II) et (X) telles que définies ci-dessus respectivement en composés de formule (III) et (XI) ou (XIV) telles que définies ci-dessus, peut être réalisée dans les condi-

25 tions usuelles de l'homme du métier et notamment par bromation à l'aide de N-bromosuccinimide dans le dichlorométhane ou encore de brome dans l'acide acétique.

L'obtention du composé de formule (V) correspondant peut être réalisée par réaction du composé de formule (III) telle

30 que définie ci-dessus avec un composé organo métallique tel que le n-butyllithium dans un solvant tel que le tétrahydrofurane à une température d'environ -78°C suivie de l'action d'un composé de formule (IV_a), (IV_b), (IV_c), (IV_d) ou (IV_e).

La réaction du produit de formule (V) telle que définie

35 ci-dessus avec le composé de formule (IV'_a), (IV'_b), (IV'_c) (IV'_d) ou (IV'_e), telle que définie ci-dessus, pour obtenir un composé de formule (VII) telle que définie ci-dessus peut être réalisée d'une manière identique en utilisant le n-

butyllithium comme agent de métallation.

La fonction amine du composé de formule (VII) telle que définie ci-dessus, protégée par P tel que défini ci-dessus, peut être libérée dans les conditions usuelles connues de l'homme du métier et notamment lorsque P représente le radical $-\text{CH}_2-\text{O}-(\text{CH}_2)_2-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$, par action de l'acide trifluoroacétique ou encore en présence d'ion fluoruré.

Dans le produit de formule (VIII), Hal représente de préférence un atome de brome mais peut également représenter un atome de chlore ou d'iode.

La réaction du produit de formule (VIII) sur le produit de formule (VII) ou (IX) ou (XX), peut être réalisée dans un solvant tel que par exemple le diméthylformamide ou encore le diméthylacétamide, le tétrahydrofuranne, le diméthoxyéthane ou le diméthylsulfoxyde au reflux du solvant ou à la température ambiante, de préférence sous agitation ; la réaction est réalisée de préférence en présence d'une base telle que par exemple l'hydruire de sodium ou de potassium ou encore du carbonate de sodium ou de potassium, du méthylate ou éthylate ou tert-butylate de sodium ou de potassium.

L'obtention du composé de formule (I_2) telle que définie ci-dessus est réalisée par action, sur le dérivé magnésien du composé de formule (XI), du composé de formule (XII) telle que définie ci-dessus dans un solvant tel que par exemple le tétrahydrofuranne ou le toluène.

Le dérivé magnésien du composé de formule (XI) est réalisée par action du composé de formule (XI) telle que définie ci-dessus dans laquelle Hal peut par exemple représenter un atome de brome, avec un composé magnésien comme par exemple le chlorure d'isopropyle magnésium, dans un solvant tel que par exemple le toluène.

La réaction de saponification du produit de formule (I_2) telle que définie ci-dessus, en produit de formule (I_4) telle que définie ci-dessus, peut être réalisée selon les méthodes usuelles connues de l'homme du métier, telles que par exemple en présence de soude ou de potasse ou encore de carbonate de césium, dans un solvant tel que le méthanol ou l'éthanol le dioxane ou le diméthoxyéthane.

La réaction de transformation du produit de formule (XIV) telle que définie ci-dessus, en produit de formule (I₇) telle que définie ci-dessus puis en produit de formule (I₈), telle que définie ci-dessus, peut être réalisée dans les 5 mêmes conditions que celles définies pour l'obtention des produits de formules (V) et (VII) telles que définies ci-dessus, à partir du produit de formule (III) telle que définie ci-dessus.

Selon les valeurs de R'₁, R'₂, R''₂, R'₃, R''₃ et R'₄, les 10 produits de formules (I₁), (I₂), (I₄), (I₇), (I₈) et (I') constituent ou non des produits de formule (I) et peuvent donner des produits de formule (I), ou être transformés en d'autres produits de formule (I) en étant soumis à une ou plusieurs des réactions a) à u) indiquées ci-dessus.

15 Ainsi les diverses fonctions réactives que peuvent porter certains composés des réactions définies ci-dessus peuvent, si nécessaire, être protégées : il s'agit par exemple des radicaux hydroxyle, acyle, carboxy libres ou encore amino et monoalkylamino qui peuvent être protégés par les 20 groupements protecteurs appropriés.

La liste suivante, non exhaustive, d'exemples de protection de fonctions réactives peut être citée :

- les groupements hydroxyle peuvent être protégés par exemple par les radicaux alkyle tels que tert-butyle, triméthylsilyle, tert-butyldiméthylsilyle, méthoxyméthyle, tétrahydropyrannyle, benzyle ou acétyl,
- les groupements amino peuvent être protégés par exemple par les radicaux acétyl, trityl, benzyle, tert-butoxycarbonyl, phthalimido ou d'autres radicaux connus dans la chimie des 30 peptides,
- les groupements acyles tel que le groupement formyle peuvent être protégés par exemple sous forme de cétals ou de thiocétals cycliques ou non cycliques tels que le diméthyl ou diéthylcétal ou l'éthylène dioxycétal, ou le diéthylthiocétal 35 ou l'éthylènedithiocétal,
- les fonctions acide des produits décrits ci-dessus peuvent être, si désiré, amidifiées par une amine primaire ou secondaire par exemple dans du chlorure de méthylène en présence,

par exemple, de chlorhydrate de 1-éthyl-3-(diméthylamino-propyl) carbodiimide à la température ambiante :

- les fonctions acide peuvent être protégées par exemple sous forme d'esters formés avec les esters facilement clivables
- 5 tels que les esters benzyliques ou ter butyliques ou des esters connus dans la chimie des peptides.

Les réactions auxquelles les produits de formules (I₁), (I₂), (I₄), (I₇), (I₈) et (I'), telles que définies ci-dessus peuvent être soumis, si désiré ou si nécessaire, peuvent être

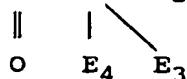
10 réalisées, par exemple, comme indiqué ci-après.

- a) Les produits décrits ci-dessus peuvent, si désiré, faire l'objet, sur les éventuelles fonctions carboxy, de réactions d'estérification qui peuvent être réalisées selon les méthodes usuelles connues de l'homme du métier.
- 15 b) Les éventuelles transformations de fonctions ester en fonction acide des produits décrits ci-dessus peuvent être, si désiré, réalisées dans les conditions usuelles connues de l'homme du métier notamment par hydrolyse acide ou alcaline par exemple par de la soude ou de la potasse en milieu alcoolique tel que, par exemple, dans du méthanol ou encore par de
- 20 l'acide chlorhydrique ou sulfurique.

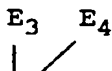
c) La réaction d'addition sur la fonction ester -C-O-E₁



- 25 dans laquelle E₁ peut représenter un radical alkyle ou aryle éventuellement substitué et éventuellement protégé en fonction acyle -C - C - E₂ peut être réalisée notamment par



30



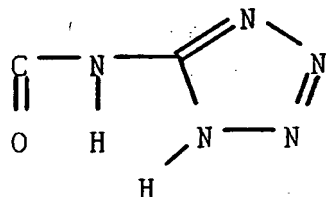
- action de l'anion carboné -C-E₂ dans lequel E₂, E₃ et E₄, identiques ou différents sont choisis parmi l'atome d'hydrogène, les radicaux alkyl, alkylthioaryle, alkylsul-
- 35 foxyde, arylsulfoxyde, alkylsulfone, arylsulfone, acyle, carboxy libre, salifié, estérifié ou amidifié, les radicaux alkyle, alkylthio et aryle étant éventuellement substitués et éventuellement protégés ainsi qu'il est indiqué ci-dessus.

Une telle réaction est réalisée notamment ainsi qu'il est décrit dans la partie expérimentale, ou selon les méthodes usuelles connues de l'homme du métier.

- d) Les éventuelles fonctions cyano des produits décrits ci-dessus peuvent être, si désiré, transformées en fonction acide dans les conditions usuelles connues de l'homme du métier par exemple par une double hydrolyse réalisée en milieu acide tel que par exemple dans un mélange d'acide sulfurique, d'acide acétique glacial et d'eau, ces trois composés étant de préférence en proportions égales, ou encore dans un mélange de soude, d'éthanol et d'eau au reflux.
- e) La réaction de transformation de fonction acide en fonction amide peut notamment être réalisée par formation d'abord d'un chlorure d'acide selon les conditions usuelles connues de l'homme du métier et par exemple par action de SOCl_2 puis amidification comme indiqué ci-dessus, ou encore par amidification directe de l'acide ci-dessus.

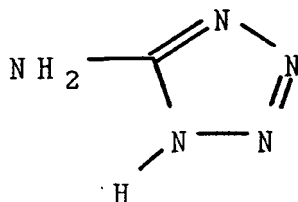
Notamment, on peut obtenir le radical

20



- 25 en transformant la fonction acide en chlorure d'acide, notamment par action de SOCl_2 dans un solvant tel que par exemple le toluène, ou le benzène, puis en faisant agir l'amine

30



35

L'amide ainsi obtenu peut alors si désiré, être transformé en thioamide par action notamment du réactif de LAWESSON dans le toluène,

f) Les éventuelles fonctions carboxy libre ou estérifié des produits décrits ci-dessus peuvent être, si désiré, réduites en fonction alcool par les méthodes connues de l'homme de métier : les éventuelles fonctions carboxy estérifié peuvent
5 être, si désiré, réduites en fonction alcool par les méthodes connues de l'homme du métier et notamment par de l'hydrure de lithium et d'aluminium dans un solvant tel que par exemple le tétrahydrofurane ou encore le dioxane ou l'éther éthylique.

Les éventuelles fonctions carboxy libre des produits
10 décrits ci-dessus peuvent être, si désiré, réduites en fonction alcool notamment par de l'hydrure de bore.

g) Les éventuelles fonctions alcoxy telles que notamment méthoxy des produits décrits ci-dessus peuvent être, si désiré, transformées en fonction hydroxyle dans les conditions
15 usuelles connues de l'homme du métier par exemple par du tribromure de bore dans un solvant tel que par exemple le chlorure de méthylène, par du bromhydrate ou chlorhydrate de pyridine ou encore par de l'acide bromhydrique ou chlorhydrique dans de l'eau ou de l'acide trifluoro acétique au
20 reflux.

h) Les éventuelles fonctions alcool des produits décrits ci-dessus peuvent être, si désiré, transformées en fonction aldéhyde ou acide par oxydation dans les conditions usuelles connues de l'homme du métier telles que par exemple par
25 action de l'oxyde de manganèse pour obtenir les aldéhydes ou du réactif de Jones pour accéder aux acides.

i) j) Les réactions de transformation de radical formyle en radical carbamoyle et de radical carbamoyle en radical nitrile, sont réalisées notamment pour R_3 et R_4 selon les
30 conditions usuelles connues de l'homme du métier, telles que par exemple passage par le céto nitrile et déplacement par une amine (Chem. Comm. 1971, p. 733).

k) Les éventuelles fonctions nitrile des produits décrits ci-dessus peuvent être, si désiré, transformées en tétrazolyne
35 dans les conditions usuelles connues de l'homme du métier telles que par exemple par cycloaddition d'un azidure métallique tel que par exemple l'azidure de sodium ou un azidure de trialkylétain sur la fonction nitrile ainsi qu'il est

indiqué dans la méthode décrite dans l'article référencé comme suit :

J. Organometallic Chemistry., 33, 337 (1971) KOZIMA S. & coll.

1) Les éventuels groupements alkylthio ou arylthio des produits décrits ci-dessus peuvent être, si désiré, transformés en les fonctions sulfoxyde ou sulfone correspondantes dans les conditions usuelles connues de l'homme du métier telles que par exemple par les peracides comme par exemple l'acide peracétique ou l'acide métachloroperbenzoïque ou encore par l'ozone, l'oxone, le périodate de sodium dans un solvant tel que par exemple le chlorure de méthylène ou le dioxanne à la température ambiante.

L'obtention de la fonction sulfoxyde peut être favorisée par un mélange équimolaire du produit renfermant un groupement alkylthio ou arylthio et du réactif tel que notamment un peracide.

L'obtention de la fonction sulfone peut être favorisée par un mélange du produit renfermant un groupement alkylthio ou arylthio avec un excès du réactif tel que notamment un peracide.

m) Les éventuelles fonctions sulfure, sulfoxyde ou sulfone des produits décrits ci-dessus peuvent être, si désiré, transformées en les fonctions sulfoximine correspondantes dans les conditions usuelles connues de l'homme du métier : des exemples non exhaustifs de préparation de produits renfermant une fonction sulfoximine sont décrites ci-dessous.

Ainsi par exemple pour la préparation de composés tels que les N-(arylsulfonyl) sulfoximines et par exemple dans le cas où le groupement aryle est un radical toluène, la sulfoximine peut être obtenue par action de l'azoture de para-toluènesulfonyle sur le sulfoxyde correspondant soit $-S(O)CH_3$ de préférence en présence de cuivre ainsi qu'il est indiqué, par exemple, dans la référence suivante :

J. A. C. S., 95, pp. 4287 (1973) JOHNSON C.R. & coll.

Une autre méthode également utilisée consiste à traiter la N-tosylsulfilimine, elle-même préparée à partir du sulfure par action, par exemple, de la chloramine "T", par un agent oxydant comme par exemple, l'hypochlorite de sodium dans des

conditions de transfert de phase ainsi qu'il est indiqué, par exemple, dans la référence suivante :

J. Org. Chem., 49, pp. 2282 (1984) AKUTAGAWA K. & coll.

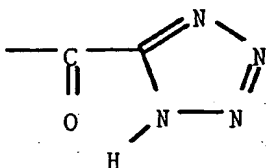
n) la réaction de transformation de fonction oxo en fonction
5 thioxo peut être réalisée notamment par le réactif de
LAWESSON dans les conditions définies ci-dessus.

o) La réaction de déshydratation d'un radical hydroxylalkyle
en radical alkényle, peut notamment être réalisée au moyen
d'un acide tel que l'acide chlorhydrique concentré ou l'acide
10 sulfurique dans un alcool ou le dioxanne.

p) La réaction de transformation de fonction acide en fonc-
tion tétrazolyldicarboxy peut être réalisée par exemple par
transformation préalable de la fonction acide en chlorure
d'acide ainsi qu'il est indiqué ci-dessus, puis par action de
15 cyanure cuivreux, selon les conditions usuelles connues de
l'homme du métier sur le chlorure d'acide ainsi obtenu, on
obtient ainsi le radical $-C \equiv N$ que l'on peut transformer en



20 radical

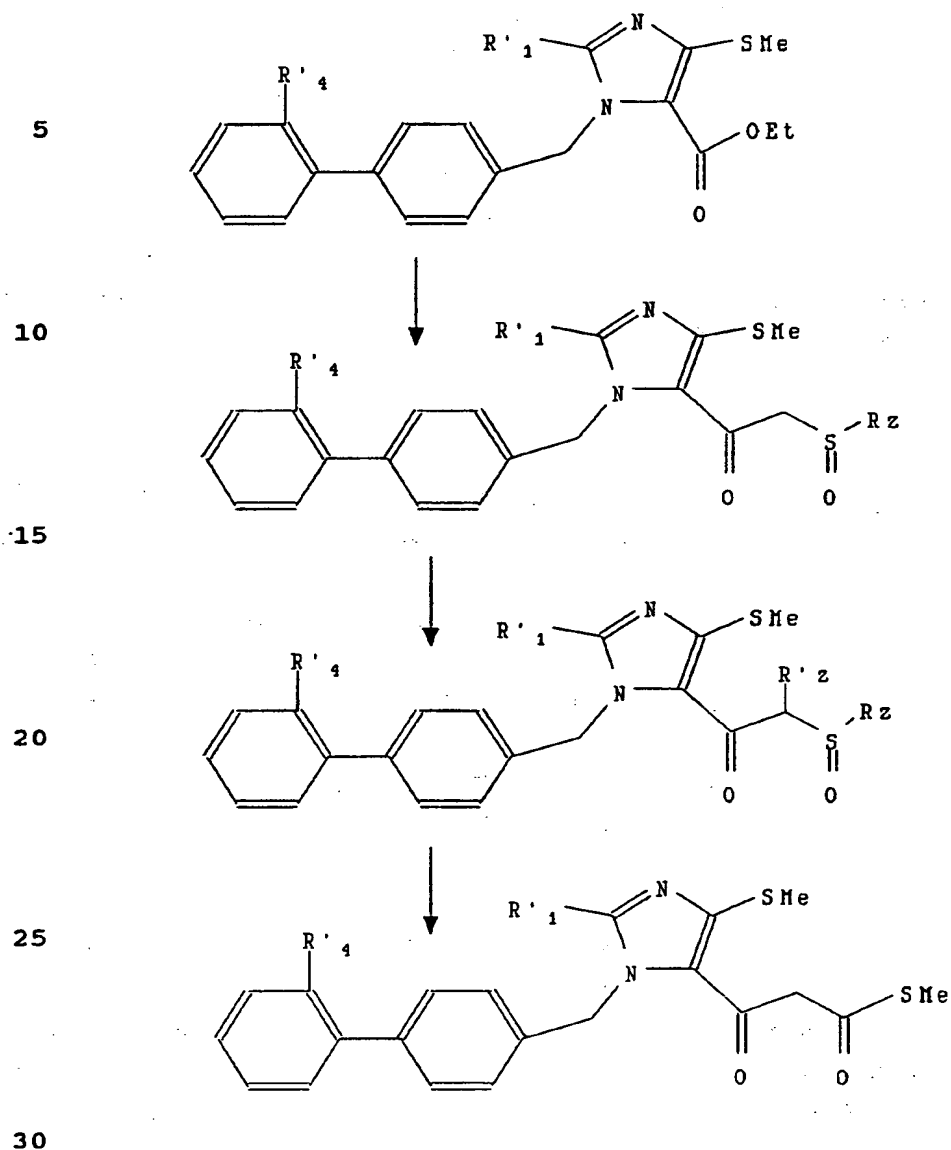


25

par exemple par action du composé $Sn(Bu)_3N_3$ dans le toluène,

q) la réaction de transformation de la fonction β céto sul-
foxyde en fonction α céto thioester, peut être réalisée par
30 bromation en α du cétosulfoxyde par exemple par action du N-
bromosuccinimide dans par exemple le chlorure de méthylène
puis par une réaction de PUMMERER réalisée dans un mélange
d'acide trifluoroacétique et de chlorure de méthylène ou
encore un mélange d'acide sulfurique et de dioxanne.

35 Notamment, ainsi qu'il est défini ci-dessus en c) et q),
on peut réaliser le schéma réactionnel suivant :



composés dans lesquels R'_1 et R'_4 ont les significations indiquées ci-dessus, et R_z et R'_z identiques ou différents représentent un radical alkyle ou aryle éventuellement substitués ainsi qu'il est indiqué ci-dessus.

35 Une illustration de ce schéma réactionnel est donnée ci-après dans la partie expérimentale à la préparation 4.

r) la réaction de transformation d'un carbamate en urée et notamment d'un sulfonylcarbamate en sulfonylurée, peut être

réalisée par exemple au reflux d'un solvant comme par exemple le toluène en présence de l'amine adéquate.

s) L'élimination de groupements protecteurs tels que par exemple ceux indiqués ci-dessus peut être effectuée dans les 5 conditions usuelles connues de l'homme de métier notamment par une hydrolyse acide effectuée avec un acide tel que l'acide chlorhydrique, benzène sulfonique ou para-toluène sulfonique, formique ou trifluoroacétique ou encore par une hydrogénation catalytique.

10 Le groupement phtalimido peut être éliminé par l'hydrazine.

On trouvera une liste de différents groupements protecteurs utilisables par exemple dans le brevet BF 2 499 995.

t) Les produits décrits ci-dessus peuvent, si désiré, faire l'objet de réactions de salification par exemple par un acide 15 minéral ou organique ou par une base minérale ou organique selon les méthodes usuelles connues de l'homme du métier.

u) Les éventuelles formes optiquement actives des produits décrits ci-dessus peuvent être préparées par dédoublement des racémiques selon les méthodes usuelles connues de l'homme du 20 métier.

Des illustrations de telles réactions définies ci-dessus sont données dans la préparation des exemples décrits ci-après.

Certains produits de départ de formules (II), (IX) et 25 (XX) sont connus et peuvent être préparés par exemple comme indiqué dans le brevet européen EP 168 950.

D'autres produits de départ de formules (II), (IX) et (XX) peuvent en particulier être préparés comme indiqué dans le brevet européen EP 0465368 ou dans les préparations 1 à 5 30 décrites ci-après.

Certains produits de départ de formules (II), (IX) et (XX) sont commerciaux tels que par exemple : les produits de formule (II) suivants :

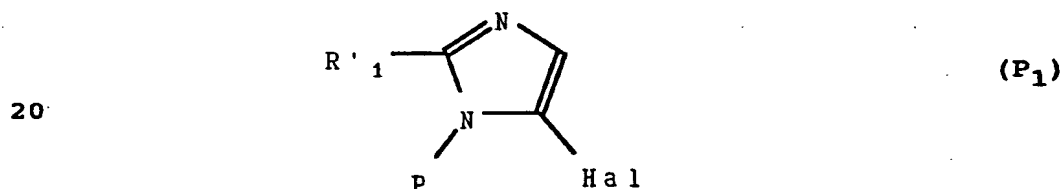
- le 2-phénylimidazole
- 35 - le 2-méthoxyméthylimidazole
- le 2-propylimidazole
- le 2-isopropylimidazole
- le 2-éthylimidazole

- le 2-méthylimidazole
- les produits de formule (IX) suivants :
- le 4-méthyl 2-phénylimidazole
- le 2,4-diméthylimidazole
- 5 - le 2-éthyl 4-méthylimidazole.

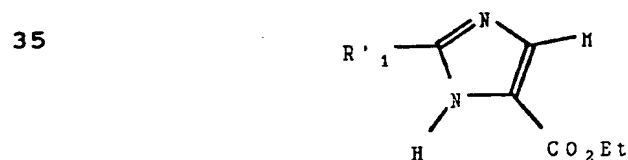
Des exemples de produits commerciaux de formule (XX) sont donnés dans les brevets EP 0465368 ou EP 0503162.

On peut encore notamment préparer certains produits de formules (II), (IX) et (XX) à partir d'autres produits de
10 formule (II) ou (IX) par exemple en les soumettant à une ou plusieurs des réactions décrites aux points a) à u) ci-dessus réalisées comme indiquées ci-dessus.

Certains produits de formules (IX) et (XX) peuvent également être obtenus par monohalogénéation du produit de
15 formule (II) tel que défini ci-dessus en produit de formule (P₁) :



dans lequel R'₁ et P ont les significations indiquées ci-dessus pour le produit de formule (II), produit de formule
25 (P₁) que l'on peut faire réagir après échange suivant la réaction halogène métal connue de l'homme du métier avec l'électrophile adapté, suivant les méthodes connues de l'homme du métier et notamment ainsi qu'il a été décrit ci-dessus pour passer du produit de formule (III) au produit de
30 formule (V). Par le même processus, certains produits de formules (IX) et (XX) peuvent également être obtenus à partir du produit de formule (III) telle que définie ci-dessus. On peut encore noter que le produit de formule :



dans laquelle R'_1 et M ont les significations indiquées ci-dessus, décrit dans EP 0465368, peut être soumis à une réaction de saponification thermique puis à une décarboxylation pour obtenir un produit de formule (IX) telle que définie ci-dessus.

Une telle illustration est donnée dans la partie expérimentale décrite ci-après.

Les produits de formule (III) dans lesquels R'_1 représente un radical alkylthio peuvent être obtenus soit à partir du produit de formule (II) tel que défini ci-dessus ainsi qu'il est décrit ci-dessus, soit à partir de produits commerciaux tels que notamment le 2,4,5-tribromoimidazole ou le 4,5-dibromo 2-phénylimidazole, ainsi qu'il a été décrit ci-dessus pour passer du produit de formule (III) au produit de formule (V).

Les composés de départ de formule (VIII) peuvent être disponibles dans le commerce ou peuvent être préparés selon les méthodes usuelles connues de l'homme du métier.

Les produits de départ de formules (IV_a) , (IV_b) , (IV_c) , (IV_d) , (IV_e) , (XII) et (XV) sont commerciaux notamment les produits de formule (IV_a) comme le sec-butyl disulfide, l'éthyl disulfide, l'isopropyl disulfide, le méthyl disulfide, le benzyl disulfide, le phényl disulfide, le propyl disulfide, le produit de formule (IV_b) comme le méthyl méthanethiosulfonate, les produits de formule (IV_c) comme le méthyl chloroformate, le benzyl chloroformate, l'isobutyl chloroformate, l'éthyl chloroformate, le N-propyl chloroformate, les produits de formule (IV_d) comme le diméthyl carbonate, le diéthyl carbonate, les produits de formule (IV_e) comme le di-tert-butyl oxalate, le diéthyl oxalate, le diméthyl oxalate, les produits de formule (XII) comme l'éthyl thiophène 2-glyoxylate, l'éthyl 3-méthyl 2-oxobutyrate, l'éthyl phényl glyoxylate, le méthyl pyruvate, le méthyl benzoylformate, les produits de formule (XV) comme le méthyl isocyanate, le 2-carbométhoxyphényl isocyanate, le benzyl isocyanate, le

cyclohexyl isocyanate, le N-propyl isocyanate, l'allyl isocyanate, le phényl isocyanate.

Un procédé de préparation de certains produits de formule (VIII) est notamment décrit dans le brevet européen
5 EP 0465368.

Des exemples de préparation de composés de formule (VIII) sont également décrits dans la littérature et des exemples en sont donnés notamment dans le brevet US 4,880,804 ou par exemple dans la référence Chemistry and Industry 7
10 september 1987 HOWARD and COLQUHOUN pp. 612-617.

Les composés de formule (I_B) tels que définis ci-dessus ainsi que leurs sels d'addition avec les acides présentent d'intéressantes propriétés pharmacologiques.

Les produits sont doués de propriétés antagonistes pour
15 le récepteur à l'angiotensine II et sont ainsi notamment inhibiteurs des effets de l'angiotensine II, en particulier de l'effet vasoconstricteur et également de l'effet trophique au niveau des myocytes.

Ces propriétés justifient leur application en thérapeu-
20 tique et l'invention a également pour objet à titre de médicaments, les produits de formule (I_B) telle que définie ci-dessus, lesdits produits de formule (I_B) étant sous toutes les formes isomères possibles racémiques ou optiquement actives, ainsi que les sels d'addition avec les acides miné-
25 raux ou organiques pharmaceutiquement acceptables desdits produits de formule (I_B).

L'invention a plus particulièrement pour objet, à titre de médicaments, les produits décrits ci-après dans les exemples et notamment les produits de formule (I_B) suivants :

30 - Acide 2-butyl α -hydroxy α -méthyl 4-(méthylthio) 1-[(2'-(((phénylméthoxy) carbonyl) amino) sulfonyl) (1,1'-biphényl) 4-yl) méthyl] 1H-imidazole 5-acétique,
- Acide 2-butyl α -hydroxy α -méthyl 4-(méthylthio) 1-[(2'-(((propylamino) carbonyl) amino) sulfonyl) (1,1'-biphényl)
35 4-yl) méthyl] 1H-imidazole 5-acétique,
- Acide 2-butyl α -hydroxy α -méthyl 4-(méthylthio) 1-[(2'-(((phénylméthyl) amino) carbonyl) amino) sulfonyl) (1,1'-biphényl) 4-yl) méthyl] 1H-imidazole 5-acétique,

- Acide 2-butyl 1-[(2'-((((cyclohexylméthyl) amino) carbonyl) amino) sulfonyl) (1,1'-biphényl) 4-yl) méthyl] α -hydroxy α -méthyl 4-(méthylthio) 1H-imidazole 5-acétique,
 - Acide 1-[(2'-((((phénylméthyl) amino) sulfonyl) (1,1'-biphényl) 4-yl) méthyl] α -hydroxy 4-(méthylthio) 2-propyl 1H-imidazole 5-acétique,
 - 1-[(2'-((((cyclohexylméthyl) amino) carbonyl) amino) sulfonyl) (1,1'-biphényl) 4-yl) méthyl] 4-(méthylthio) 2-propyl 1H-imidazole 5-carboxylate de sodium,
 - 10 - Acide 4-(méthylthio) 1-[(2'-((((phénylméthyl) amino) carbonyl) amino) sulfonyl) (1,1'-biphényl) 4-yl) méthyl] 2-propyl 1H-imidazole 5-carboxylique,
 - α -butyl α -hydroxy 4-(méthylthio) 1-[(2'-((((phénylméthyl) amino) carbonyl) amino) sulfonyl) (1,1'-biphényl) 4-yl) méthyl] 2-propyl 1H-imidazole 5-acétate de sodium,
 - 15 - Acide α -hydroxy 4-(méthylthio) α -phényl 1-[(2'-((((phénylméthyl) amino) carbonyl) amino) sulfonyl) (1,1'-biphényl) 4-yl) méthyl] 2-propyl 1H-imidazole 5-acétique,
 - Acide 1-[(2'-((((cyclohexylméthyl) amino) carbonyl) amino) sulfonyl) (1,1'-biphényl) 4-yl) méthyl] 4-(difluorométhyl) thio) 2-propyl 1H-imidazole 5-carboxylique,
 - 20 - Acide 4-((difluorométhyl) thio) 1-[(2'-((((phénylméthyl) amino) carbonyl) amino) sulfonyl) 1,1'-biphényl) 4-yl) méthyl] 2-propyl 1H-imidazole 5-carboxylique,
 - 25 - Acide 4-((difluorométhyl) thio) 2-propyl 1-[(2'-((((2-thiénylméthyl) amino) carbonyl) amino) sulfonyl) (1,1'-biphényl) 4-yl) méthyl] 1H-imidazole 5-carboxylique,
- ainsi que leurs sels pharmaceutiquement acceptables.

Les médicaments, objet de l'invention, peuvent être
 30 utilisés dans le traitement des affections cardiovasculaires associées à une altération de la vasomotricité ou de la volémie : infarctus du myocarde et ses conséquences, insuffisance cardiaque, insuffisance rénale, angine de poitrine, hyperaldostéronisme, hypertension artérielle et ses consé-
 35 quences. Ces médicaments, objet de l'invention, pourraient également être utilisés pour le traitement du glaucome, de l'athérosclérose et de différents types de spasmes viscéraux, ainsi qu'à titre de substances protectrices neuronales ou

encore dans la prévention des resténoses post-angioplastie.

Notamment les médicaments, objet de l'invention peuvent être utilisés pour leurs effets anti-hypertrophique et anti-fibrotique aux niveaux cardiaque et vasculaire. Tout particulièrement, ils peuvent être utilisés pour le traitement et la prévention des désordres cardiovasculaires associés au diabète.

Ils peuvent également être utilisés dans le traitement de certains désordres gastro-intestinaux, gynécologiques et en particulier pour un effet relaxant au niveau de l'utérus.

Les médicaments, objet de l'invention peuvent également être utilisés dans le traitement des troubles de la mémoire et des fonctions cognitives, ainsi que de l'anxiété.

L'invention s'étend aux compositions pharmaceutiques contenant à titre de principe actif l'un au moins des médicaments tels que définis ci-dessus.

Les produits de formule (I_B) de la présente invention ont donc une affinité non seulement pour le récepteur AT₁ mais également pour le récepteur AT₂ de l'Angiotensine II.

L'invention a donc particulièrement pour objet l'utilisation des produits de formule (I_B) telle que définie ci-dessus, pour la préparation de compositions pharmaceutiques destinées au traitement d'affections résultant d'une stimulation anormale des récepteurs AT₁ et/ou AT₂ de l'Angiotensine II.

L'avantage que présentent de tels produits de formules (I), (I_A) et (I_B) qui possèdent une affinité à la fois pour le récepteur AT₁ et pour le récepteur AT₂ est par le blocage simultané de ces deux récepteurs, d'augmenter l'efficacité c'est-à-dire les effets protecteurs, résultant de l'administration de tels produits vis-à-vis des organes touchés notamment le coeur, les vaisseaux et les reins et également d'élargir les indications notamment pour les organes non cardiovasculaires tels que l'appareil urogénital.

Les taux circulants de l'Angiotensine II étant augmentés par un phénomène de rétro-contrôle lors du blocage du récepteur AT₁, le blocage simultané du récepteur AT₂ permettrait une meilleure efficacité à long terme dans le traitement

notamment de l'hypertension artérielle et la prévention des complications en particulier les hypertrophies cardiaques et vasculaires ainsi que le développement de fibroses au niveau des organes cibles.

- 5 On peut également souligner l'amélioration des propriétés cognitives des produits montrant une affinité à la fois pour les récepteurs AT_1 et AT_2 .

L'invention a ainsi plus particulièrement pour objet l'utilisation des produits de formules (I), (I_A) et (I_B)
10 telles que définies ci-dessus, pour la préparation de compositions pharmaceutiques destinées au traitement de l'hypertension artérielle, de l'insuffisance cardiaque et des resténoses post-angioplastie.

L'invention a tout particulièrement pour objet l'utili-
15 sation des produits de formules (I), (I_A) et (I_B) telles que définies ci-dessus, pour la préparation de compositions pharmaceutiques destinées au traitement de l'insuffisance rénale.

L'invention a également pour objet l'utilisation des produits de formules (I), (I_A) et (I_B) telles que définies
20 ci-dessus, pour la préparation de compositions pharmaceutiques destinées au traitement et à la prévention des désordres cardiovasculaires associés au diabète.

Les compositions pharmaceutiques indiquées ci-dessus peuvent être administrées par voie buccale, rectale, par voie
25 parentérale ou par voie locale en application topique sur la peau et les muqueuses ou par injection par voie intraveineuse ou intramusculaire.

Ces compositions peuvent être solides ou liquides et se présenter sous toutes les formes pharmaceutiques couramment
30 utilisées en médecine humaine comme, par exemple, les comprimés simples ou dragéifiés, les gélules, les granulés, les suppositoires, les préparations injectables, les pommades, les crèmes, les gels et les préparations en aérosols ; elles sont préparées selon les méthodes usuelles. Le principe actif
35 peut y être incorporé à des excipients habituellement employés dans ces compositions pharmaceutiques, tels que le talc, la gomme arabique, le lactose, l'amidon, le stéarate de magnésium, le beurre de cacao, les véhicules aqueux ou non,

les corps gras d'origine animale ou végétale, les dérivés paraffiniques, les glycols, les divers agents mouillants, dispersants ou émulsifiants, les conservateurs.

La posologie usuelle, variable selon le produit utilisé, le sujet traité et l'affection en cause, peut être, par exemple, de 1 à 100 mg par jour chez l'adulte, par voie orale.

Les exemples suivants illustrent l'invention sans toutefois la limiter.

PREPARATION 1 : 2-butyl α -hydroxy α -méthyl 1-[(2'-(((diméthylamino) méthylène) amino) sulfonyl) (1,1'-biphényle) 4-yl] méthyl] 4-(méthylthio) 1H-imidazole 5-acétate d'éthyle

Stade A : 4'-[(2-butyl 4-(méthylthio) 1H-imidazole 1-yl) méthyl] N-[(diméthylamino) méthylène] (1,1'-biphényle) 2-sulfonamide

15 a) 2-butyl 4-(méthylthio) 1H-imidazole

On introduit 760 mg de 2-n-butyl 4-méthylthio imidazole 5-carboxylate d'éthyle, préparé ainsi qu'il est décrit dans la demande de brevet européen EP 0465368, dans 15 cm³ de NaOH(2N). On porte à reflux et agite durant 24 heures. Après refroidissement, on dilue par 50 cm³ H₂O, extrait par 3 x 20 cm³ CH₂Cl₂, lave par 20 cm³ H₂O et sèche. On obtient 535 mg de produit attendu.

F = 64°C.

Spectre IR (CHCl₃)

25 Absence de C=O

=C-NH

3452 cm⁻¹

Système conjugué

1596 - 1502 cm⁻¹

b) 4'-[(2-butyl 4-(méthylthio) 1H-imidazole 1-yl) méthyl] N-[(diméthylamino) méthylène] (1,1'-biphényle) 2-sulfonamide

30 On dissout 5 g de 2-butyl 4-(méthylthio) 1H-imidazole dans 120 cm³ de THF. Puis on ajoute lentement à la solution orangée obtenue 1,55 g d'hydrure de sodium à 50 % en dispersion dans l'huile. La température s'élève jusqu'à 25° C. On agite 30 mn à cette température puis on introduit 14 g de 4'-bromométhyl N-[(diméthylamino) méthylène] (1,1'-biphényle) 2-sulfonamide. On agite à température ambiante jusqu'à fin d'évolution, soit pendant environ 3 heures. On reprend à l'eau, extrait à l'acétate d'éthyle, sépare par chromatogra-

phie sur silice en éluant à l'acétate d'éthyle puis empâte à l'éther iso, filtre et sèche. On obtient ainsi 9,35 g du produit attendu (cristaux incolores). PF = 148° C.

Spectre IR : CHCl₃

5 Absence de =C-NH-

-SO₂-N=C-N< 1627 cm⁻¹

aromatique,

hétéroaromatique 1593-1564-1516-1500 cm⁻¹

Stade B : 4'-[(5-bromo 2-butyl 4-(méthylthio) 1H-imidazol 1-yl) méthyl] N-[(diméthylamino) méthylène] (1,1'-biphényl) 2-sulfonamide

On dissout 10,4 g du produit obtenu au stade A, ci-dessus, dans 450 cm³ de CH₂Cl₂ et ajoute 3,9 g de N-bromo-succinimide.

15 On agite environ 15 mn à température ambiante, lave à l'eau et à l'eau salée, décante, sèche, filtre et chasse le solvant sous vide à 50°C.

On empâte à l'éther iso, filtre et sèche. On obtient 11,8 g de produit attendu (cristaux incolores) F = 158°C.

20 Spectre IR : CHCl₃

-N=CH-N< 1628 cm⁻¹

aromatique et

hétéroaromatique 1592-1568 cm⁻¹

Microanalyse :

25

Br

% calculé 14,54

% trouvé 14,4-14,7

Stade C : 2-butyl α-hydroxy α-méthyl 1-[(2'-((((diméthyl-amino) méthylène) amino) sulfonyl) (1,1'-biphényl) 4-yl)

30 méthyl] 4-(méthylthio) 1H-imidazole 5-acétate d'éthyle

On dissout 11,8 g du produit obtenu au stade B ci-dessus dans 160 cm³ de THF. Puis on ajoute sans dépasser 25°C,

17,5 cm³ d'une solution 1M de chlorure d'isopropyl magnésium en solution dans l'éther. Après environ 30 mn d'agitation à

35 température ambiante, on ajoute lentement 4 cm³ de pyruvate

d'éthyle. On agite environ 1 heure à température ambiante, ajoute 1 cm³ de pyruvate d'éthyle et poursuit l'agitation pendant encore environ 1 heure.

On reprend par 200 cm³ de NH₄Cl en solution à 10 % et 5 extrait à l'acétate d'éthyle. On sèche, concentre jusqu'à ~ 200 cm³, filtre et sèche les cristaux obtenus.

On obtient 6 g de produit attendu (cristaux incolores).

F = 208-210°C.

Spectre IR : CHCl₃

10 OH complexe	~ 3530 cm ⁻¹
C=O	1722 cm ⁻¹
C=N	1626 cm ⁻¹
Hétérocycle + aromatique	1565, 1518 cm ⁻¹

15 Spectre UV :

1) Dans EtOH

infl. 274 nm ε = 3100

infl. 231 nm ε = 23000

2) Dans EtOH - HCl N/10

20 infl. 228 nm ε = 30000

infl. 273 nm ε = 3400

PREPARATION 2 : 2-méthyl 4-(méthylthio) 1-[(2'-(((diméthylamino) méthylène) amino) sulfonyl) (1,1'-biphényl) 4-yl) méthyl] α-oxo 1H-imidazole 5-acétate d'éthyle

25 Stade A : 4,5-dibromo 2-méthyl 1-[(2-(triméthylsilyl) éthoxy) méthyl] 1H-imidazole

Le produit est obtenu par 2 réactions consécutives.

1) Etape de protection de la 2-méthyl imidazole

On dissout 6,8 g de 2-méthyl imidazole dans 250 cm³ de 30 THF et on ajoute par petites fractions 4 g d'hydruure de sodium à 50 % dans l'huile. La réaction étant exothermique, on maintient la température du milieu à température ambiante durant environ 30 mn.

On ajoute alors goutte à goutte dans le milieu réactionnel 17,5 cm³ de chlorure de SEM. Après environ 20 mn 35 d'agitation à 20°C, on hydrolyse l'excès d'hydruure de sodium par addition de THF à 20 % H₂O.

La solution obtenue est amenée à sec, reprise par de

l'acétate d'éthyle et lavée par de l'eau. La phase organique ainsi recueillie est séchée. On obtient une huile jaune qui est purifiée par chromatographie sur silice avec pour éluant : CH_2Cl_2 -méthanol (90-10).

5 On obtient ainsi 14 g de produit protégé.

2) Bromation

Le produit protégé obtenu ci-dessus est dissout dans 250 cm^3 de CH_2Cl_2 . On ajoute ensuite à cette solution 25 g de N-bromo succinimide par petites fractions.

10 L'agitation est maintenue environ 30 mn à température ambiante. La phase organique est lavée par une solution de bicarbonate de sodium, puis abondamment à l'eau. Après séchage et évaporation, on récupère 13,4 g de produit attendu (huile jaune homogène).

15 Spectre IR : CHCl_3

Absence de $=\text{C}-\text{NH}-$

Système conjugué 1520 cm^{-1}

-Si- 1253 cm^{-1} , 862 cm^{-1} , 840 cm^{-1}

20 Stade B : 2-méthyl 1-[(2-(triméthylsilyl) éthoxy) méthyl] 5-(méthylthio) α -oxo 1H-imidazole 4-acétate d'éthyle

On dissout, sous atmosphère anhydre, 3 g du produit obtenu au stade A ci-dessus, dans 20 cm^3 de THF anhydre.

Cette solution est alors refroidie à -78°C et on y ajoute,

25 tout en maintenant la température à -78°C , $5,6 \text{ cm}^3$ de n-butyl lithium 1,5 molaire dans l'hexane. L'agitation est maintenue à -78°C pendant environ 10 mn.

On introduit ensuite $0,76 \text{ cm}^3$ de diméthyl disulfure,

puis laisse remonter lentement la température jusqu'à 20°C et

30 agite pendant environ 30 mn.

Le milieu réactionnel est de nouveau refroidi à -78°C , et on y ajoute comme précédemment $5,6 \text{ cm}^3$ de n-butyl lithium 1,5 M dans l'hexane. Après environ 10 mn d'agitation à -78°C , on introduit en une fois $5,5 \text{ cm}^3$ d'oxalate de diéthyle.

35 L'agitation est maintenue à température ambiante pendant environ 30 mn. Le milieu réactionnel est alors versé sur de l'eau glacée. On extrait par de l'acétate d'éthyle, lave la phase organique par une solution de bicarbonate de sodium

puis par de l'eau et sèche. On récupère une huile brune, que l'on purifie par chromatographie sur silice avec pour éluant : acétate d'éthyle-cyclohexane (50-50). On obtient 1,63 g de produit attendu (huile).

5 Spectre IR : CHCl_3

C=O	1738-1673 cm^{-1}
Système conjugué	1538 cm^{-1}
-Si-	1502 cm^{-1}

10 |

Stade C : 2-méthyl 5-(méthylthio) α -oxo 1H-imidazole 4-acétate d'éthyle

On dissout 1,6 g du produit obtenu au stade B ci-dessus dans 30 cm^3 de CH_2Cl_2 , et ajoute 10 cm^3 d'acide trifluoroacétique. Le milieu réactionnel est alors porté au reflux pendant environ 10 h. La solution est ensuite amenée à sec, et le résidu repris par de l'eau. On alcaline la phase aqueuse par addition de bicarbonate de sodium, extrait par de l'acétate d'éthyle, lave à l'eau puis sèche et récupère 920 mg de produit attendu (huile jaune) utilisé tel quel dans la suite de la synthèse.

Spectre IR : CHCl_3

=C-NH	3415 cm^{-1}
C=O	1716-1633 cm^{-1}
25 Système conjugué	1530-1502 cm^{-1}

Stade D : 2-méthyl 4-(méthylthio) 1-[(2'-(((diméthylamino) méthylène) amino) sulfonyl) (1,1'-biphényle) 4-yl) méthyl] α -oxo 1H-imidazole 5-acétate d'éthyle

On dissout 880 mg du produit obtenu au stade C ci-dessus dans 10 cm^3 de DMF/anhydre et ajoute successivement 800 mg de carbonate de potassium puis 2,2 g de 4'-bromométhyl N-[(diméthylamino) méthylène] (1,1'-biphényle) 2-sulfonamide. L'agitation est maintenue pendant environ 3 h à température ambiante. La suspension jaune ainsi obtenue est versée sur de l'eau. On extrait par de l'acétate d'éthyle, lave à l'eau puis sèche et récupère une résine jaune que l'on purifie sur silice avec pour éluant l'acétate d'éthyle.

On obtient ainsi 1,17 g de produit attendu.

Spectre IR : CHCl_3

Absence de $=\text{C}-\text{NH}$

$\text{C}=\text{O}$ ester 1735 cm^{-1}

Autre $\text{C}=\text{O}$ 1629 cm^{-1} (F)

5 $\text{C}=\text{N}$

Aromatique 1570 cm^{-1}

hétéroatome 1516 cm^{-1}

PREPARATION 3 : 1-[(2'-(aminosulfonyl) (1,1'-biphényl) 4-yl) méthyl] 4-(méthylthio) α -oxo 2-propyl 1H-imidazole 5-acétate

10 d'éthyle

Stade A : 4,5-dibromo 2-n-propyl 1-[(2-(triméthylsilyl) éthoxy) méthyl] 1H-imidazole

On procède comme au stade A de la préparation 2, en remplaçant 2-méthyl 1H-imidazole par le 2-propyl 1H-imida-

15 zole.

Le produit est obtenu par 2 réactions consécutives.

1) Etape de protection de la 2-propyl imidazole

On dissout 30 g de 2-propyl imidazole dans 500 cm^3 de THF et on ajoute par petites fractions 12,5 g d'hydrure de sodium à 50 % dans l'huile.

On ajoute alors dans le milieu réactionnel 53 cm^3 de chlorure de SEM, on hydrolyse par du THF à 20 % H_2O .

On obtient ainsi 57,3 g de produit protégé.

2) Bromation

25 Le produit protégé obtenu ci-dessus est dissous dans 500 cm^3 de CH_2Cl_2 . On ajoute 93,5 g de N-bromo succinimide et obtient 93,7 g de produit attendu.

Spectre IR : CHCl_3

Absence de $=\text{C}-\text{NH}-$

30 Système conjugué 1520 cm^{-1}

-Si- 1253 cm^{-1} , 862 cm^{-1} , 840 cm^{-1}

Stade B : 2-n-propyl 1-[(2-(triméthylsilyl) éthoxy) méthyl] 5-(méthylthio) α -oxo 1H-imidazole 4-acétate d'éthyle

35 On introduit, sous atmosphère anhydre, 36,7 g du produit obtenu au stade A ci-dessus, dans 200 cm^3 de THF, on ajoute à -78°C $63,7 \text{ cm}^3$ de n-butyl lithium 1,5 Molaire dans l'hexane puis $8,62 \text{ cm}^3$ de diméthyl disulfure, on laisse remonter à

température ambiante. Puis on ajoute comme précédemment à -78°C $63,7\text{ cm}^3$ de n-butyl lithium 1,5 Molaire dans l'hexane suivi de 55 cm^3 d'oxalate d'éthyle. On obtient 11,75 g de produit attendu.

5 Spectre IR : CHCl_3

C=O	1737-1672 cm^{-1}
Système conjugué	1527 cm^{-1}
-Si-	1501 cm^{-1}

10 |

Stade C : 2-n-propyl 5-(méthylthio) α -oxo 1H-imidazole 4-acétate d'éthyle

On procède comme au stade C de la préparation 2 à partir de 11 g du produit obtenu au stade B ci-dessus dans 200 cm^3 de CH_2Cl_2 , et 40 cm^3 d'acide trifluoroacétique. On obtient 7,15 g de produit attendu.

Spectre IR : CHCl_3

=C-NH	3413 cm^{-1}
C=O	1714-1633 cm^{-1}
20 Système conjugué	1524-1492 cm^{-1}

Stade D : 2-n-propyl 4-(méthylthio) 1-[(2'-((((diméthylamino) méthylène) amino) sulfonyl) (1,1'-biphényle) 4-yl) méthyl] α -oxo 1H-imidazole 5-acétate d'éthyle

On procède comme au stade D de la préparation 2 à partir de 7 g du produit obtenu au stade C ci-dessus dans 100 cm^3 de DMF et 7,5 g de carbonate de potassium et 15,6 g de 4'-(bromométhyle) N-[(diméthylamino) méthylène] (1,1'-biphényle) 2-sulfonamide. On obtient ainsi 7,83 g de produit attendu.

Spectre IR : CHCl_3

30 Absence de =C-NH

C=O ester	1735 cm^{-1}
Autre C=O	1630 cm^{-1} (F)
C=N	

Stade E : 1-[(2'-(aminosulfonyl) (1,1'-biphényle) 4-yl) méthyl] 2-n-propyl 4-(méthylthio) α -oxo 1H-imidazole 5-acétate d'éthyle

On procède comme au stade A de l'exemple 2 à partir de 7,8 g du produit obtenu au stade D ci-dessus, dans 100 cm^3

d'éthanol et 30 cm³ de HCl concentré et obtient ainsi 3,6 g de produit attendu.

Spectre IR CHCl₃

-NH ₂	3443-3343 cm ⁻¹
5 C=O	1734-1627 cm ⁻¹
Aromatique	1593 cm ⁻¹
Hétéroatome	1565 cm ⁻¹
NH ₂ def.	1542 cm ⁻¹

PREPARATION 4 : 1-[(2'-(aminosulfonyl) (1,1'-biphényl) 4-yl) méthyl] 2-butyl 4-(méthylthio) α-oxo 1H-imidazole 5-éthane thioate de 8-méthyle

Stade A : 4'-[(2-butyl 5-((méthylsulfinyl) acétyl) 4-(méthylthio) 1H-imidazol 1-yl) méthyl] (1,1'-biphényl) 2-sulfonamide

On prépare d'abord l'anion du DMSO en introduisant

15 3,36 g d'hydrure de sodium à 50 % dans l'huile. Le NaH est débarrassé de son huile par 3 lavages successifs au pentane. Puis on sèche et on ajoute 70 cm³ de diméthylsulfoxyde anhydre et le mélange est porté à 75°C, pendant environ 1 H. On baisse alors la température à 0°C et ajoute à l'anion du DMSO 20 ainsi formé 70 cm³ de THF anhydre et 9,5 g de 2-butyl 1-[(2'-(((diméthylamino) méthylène) amino) sulfonyl) (1,1'-biphényl) 4-yl) méthyl] 4-(méthylthio) 1H-imidazole 5-carboxylate d'éthyle, préparé ainsi qu'il est indiqué dans la demande de brevet européen EP 0503162, dissous dans 70 cm³ de THF anhydre. 25 Puis on laisse remonter à température ambiante et agite pendant environ 1/2 H. Le mélange réactionnel est alors versé dans 400 cm³ H₂O.

La solution est acidifiée jusqu'à pH 2 avec HCl 2N. On extrait par 4 x 200 cm³ de chlorure de méthylène et lave la 30 phase organique par 4 x 100 cm³ d'H₂O distillée. On sèche la phase organique, filtre et évapore.

On purifie sur silice avec pour éluant CH₂Cl₂-méthanol (9-1) et récupère 7,5 g de produit attendu.

Spectre IR dans CHCl₃

35 Absence de SO₂N=N<

NH ₂	3440-3340 cm ⁻¹
C=O	1628 cm ⁻¹

Aromatique 1545 - 1525 - 1495 cm^{-1}

+

Hétérocycle

SO_2 1345-1165 cm^{-1}

5 SO 1050 cm^{-1}

Stade B : 4'-[[5-[bromo (méthylsulfinyl) acétyl] 2-butyl 4-(méthylthio) 1H-imidazol 1-yl] méthyl] (1,1'-biphényle) 2-sulfonamide

On introduit 1 g du produit obtenu au stade A, ci-dessus
10 et 530 mg de K_2CO_3 . Puis on ajoute 10 cm^3 de CH_2Cl_2 anhydre, porte la température du milieu à 0°C et ajoute goutte à goutte 342 mg de N-bromo succinimide, dissout dans le minimum de CH_2Cl_2 anhydre. On ajoute alors 100 cm^3 de CH_2Cl_2 et lave la phase organique par 3 x 200 cm^3 d'eau distillée, et 1 x
15 100 cm^3 de NaCl saturée. On sèche, filtre et concentre à sec.

On obtient 1,09 g de produit attendu.

Spectre IR dans CHCl_3

NH_2 3440-3344 cm^{-1}

>=O 1634 cm^{-1}

20 Système conj. 1542 - 1520 cm^{-1}

+ Aromatique

+ NH_2

Stade C : 1-[(2'-(aminosulfonyl) (1,1'-biphényle) 4-yl) méthyl] 2-butyl 4-(méthylthio) α -oxo 2-propyl 1H-imidazole 5-
25 éthane thioate de S-méthyle

On dissout 6,8 g du produit obtenu au stade B ci-dessus, dans 60 cm^3 d'un mélange 25 cm^3 TFA-75 cm^3 CH_2Cl_2 et porte à reflux de chlorure de méthylène, pendant environ 5 heures. On traite la réaction en neutralisant par une solution de NaHCO_3
30 saturée jusqu'à pH 5-6, extrait par 2 x 200 cm^3 d'acétate d'éthyle, lave par 1 x 100 cm^3 de NaCl saturée, sèche, filtre et concentre à sec. On purifie sur silice, avec pour éluant ACOEt-cyclohexane (5-5). On récupère ainsi 2,7 g de produit attendu.

35 Spectre IR dans CHCl_3

NH_2 3445-3350 cm^{-1}

>=O 1670-1614 cm^{-1}

Aromatique 1542 cm^{-1} - 1518 cm^{-1}

+ hétéroaromatique

+ NH_2 dif.

PREPARATION 5 : 1-[(2'-(aminosulfonyl) (1,1'-biphényl) 4-yl) 5 méthyl] 4-(méthylthio) 2-propyl 1H-imidazole 5-carboxylate d'éthyle

Stade A : cyano-[(1-oxobutyl) amino] acétate d'éthyle

On mélange 5 g d'éthyl (hydroxyimino) cyanoacétate, 40 cm^3 de tétrahydrofuranne, 11,5 cm^3 d'anhydride butyrique et 2,5 g de platine et agite en atmosphère d'hydrogène jusqu'à saturation. On filtre, rince par 5 x 15 cm^3 d'éther éthylique, évapore l'éther, ajoute peu à peu 200 cm^3 d'essence G, essore, lave avec 3 x 10 cm^3 d'essence G et sèche à environ 75°C. On concentre à ~ 10 cm^3 , ajoute 50 cm^3 d'essence G, laisse cristalliser 30 mn à température ambiante, essore, lave avec 3 x 3 cm^3 d'essence G et sèche à environ 75°C. On obtient 5,73 g de produit. F = 110°C.

Recristallisation pour analyses :

On dissout 540 mg du produit obtenu dans 50 cm^3 d'éther isopropylique à reflux, filtre, concentre, laisse environ 1 h au repos à température ambiante, essore, lave à l'éther isopropylique et sèche. On obtient 440 mg de produit attendu. F = 110°C.

Microanalyse pour $\text{C}_9\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_3$ = 198,22

	C	H	N	O
% calculé	54,53	7,12	14,13	24,22
% trouvé	54,5	7,2	14,0	

Spectre IR CHCl_3

=C-NH	~ 3430 cm^{-1}
-C≡N	~ 2245 cm^{-1}
C=O	1758 cm^{-1} ester
	1692 cm^{-1} amide
Amide II	1492 cm^{-1}

Stade B : 3-amino 2-[(1-oxobutyl) amino] 3-(méthylthio) 2-propenoate d'éthyle

A une solution de 20 g de nitrile obtenu au stade A ci-dessus, dans 400 ml d'éthanol, on ajoute 1,4 ml de triéthylamine, on refroidit à environ -10°C et introduit environ 22 g

de méthylmercaptan par barbotage. On agite environ 72 heures à 0°C. On élimine l'excès de méthane-thiol chasse l'éthanol, empâte à l'essence G, filtre et sèche. On obtient 24,3 g de produit attendu (cristaux incolores).

5 $F_{K115} = 120-124^{\circ}\text{C}$

Microanalyse pour $\text{C}_{10}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_3\text{S} = 246,33$

	C	H	N	S	O
% calculé	48,76	7,37	11,37	13,02	19,49
% trouvé	48,6	7,5	11,4	12,6	-

10 Spectre IR CHCl_3

=C-NH₂ 3500, 3412 cm^{-1}

=C-NH 3365, 3275 cm^{-1}

C=O complexe 1665 cm^{-1}

C=C et NH₂ déf. 1592 cm^{-1}

15 Amide II 1488 cm^{-1}

Spectre UV dans EtOH

Max. 220 nm $\epsilon = 5500$

Max. 291-292 $\epsilon = 19400$

Stade C : 4-(méthylthio) 2-propyl 1H-imidazole 5-carboxylate

20 d'éthyle

A 20,1 g de pentachlorure de phosphore dans 300 cm^3 de chlorure de méthylène, refroidis à environ -70°C on ajoute une solution de 12,9 g de 4-diméthylaminopyridine dans 90 cm^3 de chlorure de méthylène.

25 On maintient encore environ 15 mn à environ -70°C puis on introduit une solution de 12 g du produit obtenu au stade B ci-dessus dans 120 cm^3 de chlorure de méthylène. On laisse revenir à température ambiante et maintient sous agitation pendant environ 22 heures.

30 On verse le mélange réactionnel dans 2,5 l d'eau + glace et neutralise par addition d'environ 60 g de bicarbonate de sodium. On agite encore environ 30 mn, on décante et on extrait avec 500 cm^3 de CH_2Cl_2 . On lave à l'eau salée, sèche et chasse le solvant à environ 50°C. On purifie par chromato-

35 graphie sur silice avec pour éluants CH_2Cl_2 -ACOEt (90-10) puis CH_2Cl_2 -ACOEt (80-20). On chasse les solvants à environ 50°C, empâte à l'essence G, filtre et sèche. On obtient 7,4 g de produit attendu (cristaux incolores). $F_{K95} = 85^{\circ}\text{C}$.

MicroanalyseConcordance pour $C_{10}H_{16}N_2O_2S = 228,32$

	C	H	N	S	O
% calculé	52,61	7,06	12,27	14,04	14,02
5 % trouvé	52,7	7,3	12,2	14,0	

Spectre IR $CHCl_3$ =C-NH 3440 - 3260 cm^{-1} C=O Complexe max. - 1672 cm^{-1} Hétérocycle 1542 - 1498 cm^{-1} 10 Spectre UV dans EtOHMax. 213-214 nm $\epsilon = 14500$ Infl. 229 nm $\epsilon = 7200$ Max. 286 nm $\epsilon = 12200$ Spectre UV dans EtOH/HCl N/1015 Max. 238 nm $\epsilon = 6800$ Max. 277 nm $\epsilon = 9600$

par retour basique --> max. 296 nm.

Stade D : 1-[(2'-(((diméthylamino) méthylène) amino) sulfonyl) (1,1'-biphényle) 4-yl) méthyle] 4-(méthylthio) 2-propyl

20 1H-imidazole 5-carboxylate d'éthyle

On dissout 8,1 g du produit obtenu au stade C ci-dessus, dans 80 cm^3 de diméthylformamide et ajoute 16,1 g de 4'-(bromométhyle) N-[(diméthylamino) méthylène] (1,1'-biphényle) 2-sulfonamide et 4,9 g de carbonate de potassium. On agite à 25 température ambiante pendant environ 24 heures. On chasse le DMF à 50°C, empâte à l'eau, filtre, lave à l'eau et sèche à environ 60°C.

On empâte dans 240 cm^3 d'ACOEt, sous agitation pendant environ 30 mn à environ 50°C, ajoute 160 cm^3 d'hexane, filtre 30 et sèche. On obtient 14 g de produit attendu (cristaux incolores). F_{K163} : 182°C.

Spectre IR $CHCl_3$

Absence de =C-NH

C=O 1690 cm^{-1} 35 C=N 1628 cm^{-1} Hétérocycle 1504 - 1565 cm^{-1} Spectre UV dans EtOHInfl. 230 nm $\epsilon = 32000$

Max. 287 nm $\epsilon = 15500$

Stade E : 1-[(2'-(aminosulfonyl) (1,1'-biphényl) 4-yl) méthyl] 4-(méthylthio) 2-propyl 1H-imidazole 5-carboxylate d'éthyle

- 5 On mélange 11,2 g du produit obtenu au stade D, ci-dessus avec 200 cm³ d'éthanol et 100 cm³ d'acide chlorhydrique concentré. On chauffe au reflux pendant environ 2 heures. On évapore l'éthanol, dilue par addition de 400 cm³ d'eau, alcalinise sous agitation par addition de lessive de soude et
- 10 extrait à l'acétate d'éthyle. On lave à l'eau et à l'eau salée, sèche, filtre et chasse le solvant à environ 50°C.

On purifie par chromatographie sur silice avec pour éluant ACOEt 60 Hexane 40. On obtient 9,3 g de produit attendu (cristaux incolores). $F_{K135} = 130-132^{\circ}\text{C}$.

15 Spectre IR CHCl₃

Absence de produit de départ

C=O 1689 cm⁻¹

NH₂ 3444 - 3340 cm⁻¹

Système conjugué

- 20 + aromatique 1618 - 1590 - 1560 - 1540 - 1508 cm⁻¹

NH₂ déf.

Spectre UV dans EtOH

Infl. 210 nm $\epsilon = 45000$

Infl. 234 nm $\epsilon = 17000$

- 25 Max. 286 nm $\epsilon = 15000$

EXEMPLE 1 : 1-[(2'-(aminosulfonyl) (1,1'-biphényl) 4-yl) méthyl] 2-butyl α -hydroxy α -méthyl 4-(méthylthio) 1H-imidazole 5-acétate d'éthyle

- On introduit 1,24 g du produit obtenu à la préparation
- 30 1, 30 cm³ d'éthanol à 95 et 10 cm³ d'HCl concentré.

On chauffe au reflux jusqu'à transformation totale, la solution obtenue soit pendant environ 2 heures.

- On refroidit, dilue à l'eau, alcalinise par addition de NaOHc, sature la phase aqueuse par K₂CO₃, extrait à l'AcOEt,
- 35 puis purifie par chromatographie sur silice avec comme solvant AcOEt. On obtient 930 mg de produit attendu (résine jaune paille).

Spectre IR CHCl₃

Absence de $-\text{SO}_2-\text{N}=\text{CH}-\text{N}<$

OH	- 3520 cm^{-1} complexe
NH_2	- 3442 cm^{-1} , - 3355 cm^{-1}
C=O	1721 cm^{-1}
5 Aromatique	1614 cm^{-1}
Hétéroaromatique	1592 cm^{-1}
NH_2	1565-1543-1517 cm^{-1}

EXEMPLE 2 : 2-butyl 1-[(2'-(((éthoxycarbonyl) amino) sulfonyl) (1,1'-biphényl) 4-yl) méthyl] α -méthylène 4-(méthylthio) 1H-imidazole 5-acétate d'éthyle

Stade A : 1-[(2'-(aminosulfonyl) (1,1'-biphényl) 4-yl) méthyl] 2-butyl α -méthylène 4-(méthylthio) 1H-imidazole 5-acétate d'éthyle

On introduit 5,7 g du produit obtenu à la préparation I, dans 300 cm^3 de dioxane et ajoute 30 cm^3 d'acide sulfurique concentré. On chauffe au reflux pendant environ 5 heures. On reprend à l'eau et à l'AcOEt, alcalinise à la soude concentrée, sature par addition de K_2CO_3 et poursuit l'extraction à l'AcOEt. On purifie sur silice avec pour éluant AcOEt- CH_2Cl_2 (60-40) et obtient 1,33 g de produit attendu.

Stade B : 2-butyl 1-[(2'-(((éthoxycarbonyl) amino) sulfonyl) (1,1'-biphényl) 4-yl) méthyl] α -méthylène 4-(méthylthio) 1H-imidazole 5-acétate d'éthyle

On mélange 1 g du produit obtenu au stade A ci-dessus, dans 15 cm^3 de diméthoxyéthane, 550 mg de K_2CO_3 et 0,4 cm^3 de chloroformiate d'éthyle. On chauffe au reflux pendant environ 1 heure, dilue à l'eau et extrait à l'AcOEt. On purifie sur silice avec pour éluant AcOEt-hexane (60-40), puis élue par CHCl_3 à 2 % de MeOH et récupère 720 mg de produit attendu.

EXEMPLE 3 : acide 2-butyl α -méthylène 4-(méthylthio) 1-[(2'-(((éthoxycarbonyl) amino) sulfonyl) (1,1'-biphényl) 4-yl) méthyl] 1H-imidazole 5-acétique

On agite à température ambiante pendant 6 heures 650 mg du produit de l'exemple 2, dans 10 cm^3 de dioxane avec 5 cm^3 de NaOH 2N. On dilue à l'eau, extrait une fraction neutre à l'AcOEt, acidifie par addition d'HClc et extrait à l'AcOEt. On purifie d'abord sur silice avec pour éluant CHCl_3 -MeOH

(80-20), chasse les solvants, empâte à l'éther iso, filtre et sèche à température ambiante. On dissout 200 mg de l'acide obtenu dans 10 cm³ de NaOH 2N et dilue par 10 cm³ d'eau.

On filtre, lave la phase aqueuse à l'éther, puis acidifie par addition d'HClc. On extrait à l'AcOEt, lave à l'eau salée, sèche, filtre et chasse le solvant. On empâte à l'essence G, filtre et sèche à température ambiante. On obtient 118 mg de produit attendu.

Microanalyse concordance pour C₂₇H₃₁N₃O₆S₂ = 557,69

10	C	H	N	S
% calculé	58,15	5,60	7,53	11,50
% trouvé	57,8	5,7	7,7	11,9

EXEMPLE 4 : Acide 1-[(2'-(aminosulfonyl) (1,1'-biphényl) 4-yl) méthyl] 2-butyl 4-(méthylthio) α-méthylène 1H-imidazole

15 5-acétique

Stade A : Acide 1-[(2'-(aminosulfonyl) (1,1'-biphényl) 4-yl) méthyl] 2-butyl α-hydroxy α-méthyl 4-(méthylthio) 1H-imidazole 5-acétique

On introduit 5,9 g du produit obtenu à la préparation I dans 300 cm³ de dioxanne et ajoute 30 cm³ d'acide sulfurique dilué au demi. On chauffe à environ 100°C et agite pendant environ 3 heures. On évapore le dioxanne, dilue à l'eau et extrait par CHCl₃ à 20 % de MeOH. On purifie sur silice avec pour éluant CHCl₃-MeOH (80-20) et récupère 4,5 g de produit
25 attendu.

Stade B : Acide 1-[(2'-(aminosulfonyl) (1,1'-biphényl) 4-yl) méthyl] 2-butyl 4-(méthylthio) α-méthylène 1H-imidazole 5-acétique

On introduit 1 g du produit obtenu au stade A ci-dessus dans 50 cm³ de dioxanne et ajoute 5 cm³ d'acide sulfurique concentré. On chauffe pendant environ 5 heures, dilue à l'eau, sature par NaCl et extrait par CHCl₃ à 20 % de MeOH.

On purifie sur silice avec pour éluant CHCl₃-MeOH (80-20) et obtient 595 mg de produit attendu.

35 EXEMPLE 5 : Acide 2-butyl α-méthylène 4-(méthylthio) 1-((2'-(((propylamino) carbonyl) amino) sulfonyl) (1,1'-biphényl) 4-yl) méthyl) 1H-imidazole 5-acétique (sel de sodium)

A un mélange de 545 mg du produit de l'exemple 4, 310 mg

de K_2CO_3 dans 20 cm³ d'acétone, chauffé au reflux on ajoute 0,12 cm³ d'isocyanate de propyle. Puis poursuit le reflux pendant environ 3 heures.

On chasse une partie de l'acétone, dilue à l'eau, sature
5 par addition de NaCl après acidification par HClc et extrait
par $CHCl_3$ à 20 % de MeOH. On purifie sur silice avec pour
éluant $CHCl_3$ -MeOH (80-20) puis dissout dans 20 cm³ de NaOH 2N
et acidifie sous agitation par addition d'HClc jusqu'à pH 1.
On agite à température ambiante pendant environ 3 heures,
10 filtre, lave à l'eau jusqu'à neutralité et sèche. On obtient
190 mg de produit attendu.

Microanalyse concordance pour $C_{23}H_{33}N_4NaO_5S_2 = 592,72$

	C	H	N	S
% calculé	56,74	5,61	9,45	10,82
15 % trouvé	56,6	5,7	9,7	11,1

EXEMPLE 6 : 2-butyl α -hydroxy α -méthyl 4-(méthylthio) 1-[(2'-
(((phénylméthoxy) carbonyl) amino) sulfonyl) (1,1'-biphényl)
4-yl) méthyl] 1H-imidazole 5-acétate d'éthyle

A une solution de 265 mg du produit de l'exemple 1, dans
20 4 cm³ de diméthoxy éthane on ajoute 138 mg de K_2CO_3 et
0,08 cm³ de chloroformiate de benzyle. On chauffe 30 mn au
reflux, dilue à l'eau, extrait à l'AcOEt et purifie sur silice
avec pour éluant $CHCl_3$ -MeOH (95-5). On récupère 180 mg de
produit attendu.

25 EXEMPLE 7 : Acide 2-butyl α -hydroxy α -méthyl 4-(méthylthio)
1-[(2'-(((phénylméthoxy) carbonyl) amino) sulfonyl) (1,1'-
biphényl) 4-yl) méthyl] 1H-imidazole 5-acétique

On introduit 311 mg du produit de l'exemple 6, dans
10 cm³ de MeOH, ajoute 10 cm³ de NaOH 2N et agite environ 2
30 heures à température ambiante. On extrait à l'éther, la phase
aqueuse puis l'acidifie à pH 1 par addition d'HClc et extrait
par $CHCl_3$ à 20 % de MeOH, puis évapore. On redissout dans
10 cm³ de soude 2N et 15 cm³ d'eau, filtre, acidifie par
addition d'HClc, filtre, lave à l'eau et à l'essence G et
35 sèche. On obtient 216 mg de produit attendu. F = 140-150°C.

Spectre IR : Nujol

Absorption complexe région OH/NH

C=O

1744 cm⁻¹ complexe

Aromatique	1620 cm ⁻¹
Hétéroaromatique	1591 cm ⁻¹
Amide	1500 cm ⁻¹

Microanalyse concordance pour C₃₂H₃₅N₃O₇S₂ = 637,78

5	C	H	N	S	O
% calculé	60,26	5,53	6,59	10,05	17,56
% trouvé	59,95	5,3	6,6	10,4	

EXEMPLE 8 : 2-butyl α-hydroxy α-méthyl 4-(méthylthio) 1-[(2'-(((propylamino) carbonyl) amino) sulfonyl) (1,1'-biphényl) 4-yl) méthyl] 1H-imidazole 5-acétate d'éthyle

On introduit 1,3 g du produit de l'exemple 1 dans 40 cm³ d'acétone et ajoute 680 mg de carbonate de potassium. On chauffe au reflux, ajoute 0,25 cm³ d'isocyanate de propyle. Et on poursuit le reflux pendant environ 2 heures, refroidit, 15 filtre, lave à l'acétone et chasse le solvant. On purifie sur silice avec pour éluant CHCl₃-MeOH (98-2). On empâte à l'éther iso, filtre et sèche à température ambiante. On obtient 170 mg de produit attendu.

Spectre IR : CHCl₃

20	OH	3510 cm ⁻¹ complexe
	=C-NH	3403 cm ⁻¹ + associé
	>=O	1707 cm ⁻¹
	Amide II	1615 cm ⁻¹
	Aromatique	1603 cm ⁻¹
25	Hétéroaromatique	1539 cm ⁻¹ (F).

EXEMPLE 9 : Acide 2-butyl α-hydroxy α-méthyl 4-(méthylthio) 1-[(2'-(((propylamino) carbonyl) amino) sulfonyl) (1,1'-biphényl) 4-yl) méthyl] 1H-imidazole 5-acétique

A une solution de 582 mg du produit de l'exemple 8 dans 30 10 cm³ de MeOH on ajoute 5 cm³ de NaOH 2N. On agite à température ambiante pendant environ 5 heures. On chasse le MeOH sous vide, dilue à l'eau et extrait une fraction neutre à l'AcOEt. On filtre la phase aqueuse, acidifie par addition de HClc et extrait par CHCl₃ à 20 % de MeOH puis évapore. On 35 empâte à l'éther iso sous agitation, filtre et sèche à température ambiante. Pour purifier, on dissout 420 mg de produit obtenu dans 50 cm³ de soude N sous agitation. On extrait une fraction neutre à l'éther, filtre la phase aqueuse et acidi-

fié par addition lente d'HClc sous agitation. On agite encore environ 30 mn, filtre, lave à l'eau et à l'essence G et sèche. On obtient 170 mg de produit attendu.

Spectre IR :

5 Région OH très complexe

=C-NH	3400 cm^{-1}
C=O	1753 - 1705 - 1632 cm^{-1}
Aromatique	1592 cm^{-1}
Hétéroaromatique	1551 cm^{-1} (F).

10 Amide II 1504 cm^{-1}

Spectre UV :

Dans EtOH pour M = 588,75

Max. 268 nm $\epsilon = 3100$

Max. 276 nm $\epsilon = 2800$

15 Infl. 215, 236 nm

EXEMPLE 10 : 2-butyl α -hydroxy α -méthyl 4-(méthylthio) 1-[(2'-(((phénylméthyl) amino) carbonyl) amino) sulfonyl] (1,1'-biphényl) 4-yl) méthyl] 1H-imidazole 5-acétate d'éthyle

On introduit 500 mg du produit de l'exemple 1 dans

20 15 cm^3 d'acétone et ajoute 260 mg de carbonate de potassium.

On chauffe au reflux et introduit 0,13 cm^3 d'isocyanate de benzyle. Puis on poursuit le reflux pendant encore 1 heure.

On filtre, chasse le solvant et purifie sur silice avec pour éluant CHCl_3 -MeOH (98-2). On récupère 590 mg de produit

25 attendu.

EXEMPLE 11 : Acide 2-butyl α -hydroxy α -méthyl 4-(méthylthio) 1-[(2'-(((phénylméthyl) amino) carbonyl) amino) sulfonyl] (1,1'-biphényl) 4-yl) méthyl] 1H-imidazole 5-acétique

A une solution de 590 mg du produit de l'exemple 10 dans
30 10 cm^3 de méthanol on ajoute 5 cm^3 de soude 2N et agite à température ambiante pendant environ 1 heure. On glace, dilue à l'eau, acidifie par HClc et extrait par CHCl_3 à 20 % de MeOH. Pour purifier, on dissout le produit obtenu dans 20 cm^3 de NaOH 2N et 30 cm^3 d'eau, extrait à l'éther, filtre la
35 solution aqueuse et acidifie sous agitation par addition d'HCl concentré. On filtre et lave à l'eau, puis sèche. On obtient 444 mg de produit attendu. Fk = 158-160°C.

Microanalyse concordance pour $\text{C}_{32}\text{H}_{36}\text{N}_4\text{O}_6\text{S}_2 = 636,79$

	C	H	N	S
% calculé	60,36	5,70	8,80	10,07
% trouvé	60,2	5,5	8,6	10,2

EXEMPLE 12 : 2-butyl 1-[(2'-((((cyclohexylméthyl) amino) carbonyl) amino) sulfonyl) (1,1'-biphényl) 4-yl) méthyl] α -hydroxy α -méthyl 4-(méthylthio) 1H-imidazole 5-acétate d'éthyle

On introduit 178 mg du produit de l'exemple 1 dans 10 cm³ d'acétone et ajoute 46 mg de carbonate de potassium.
 10 On chauffe au reflux puis on introduit 47 mg de cyclohexyméthylisocyanate. On chauffe environ 1 heure au reflux, filtre l'insoluble et chasse le solvant. On purifie sur silice avec pour éluant AcOEt-hexane (60-40), puis CHCl₃-MeOH (95-5).

On récupère 200 mg de produit attendu.

EXEMPLE 13 : Acide 2-butyl 1-[(2'-((((cyclohexylméthyl) amino) carbonyl) amino) sulfonyl) (1,1'-biphényl) 4-yl) méthyl] α -hydroxy α -méthyl 4-(méthylthio) 1H-imidazole 5-acétique

On introduit 200 mg du produit de l'exemple 12 dans 20 2 cm³ d'éthanol ajoute 0,2 cm³ de KOH 6N et agite à température ambiante pendant environ 48 heures. On dilue à l'eau et acidifie par addition d'HCl concentré. On filtre, lave à l'eau et sèche. Pour purifier, on dissout dans 60 cm³ de NaOH 2N et 9 cm³ d'eau. On extrait à l'éther, filtre la phase
 25 aqueuse, acidifie par HCl concentré, filtre, lave à l'eau et sèche à température ambiante. On obtient 129 mg de produit attendu.

Microanalyse pour C₃₂H₄₂N₄O₆S₂ = 642,84

	C	H	N	S
30 % calculé	59,79	6,59	8,72	9,98
% trouvé	59,3	6,5	8,7	9,9

EXEMPLE 14 : 1-[(2'-(aminosulfonyl) (1,1'-biphényl) 4-yl) méthyl] α -hydroxy α -2-diméthyl 4-(méthylthio) 1H-imidazole 5-acétate d'éthyle

Stade A : α -hydroxy α -2-diméthyl 4-(méthylthio) 1-[(2'-((((diméthylamino) méthylène) amino) sulfonyl) (1,1'-biphényl) 4-yl) méthyl] 1H-imidazole 5-acétate d'éthyle

On introduit 1,1 g du produit obtenu à la préparation 2,

dans 20 cm³ de THF, à laquelle on ajoute lentement 2,4 cm³ de chlorure de méthyl magnésien, l'agitation est maintenue environ 1 heure à température ambiante. On ajoute lentement au milieu une solution saturée de NH₄Cl, après extraction par 5 de l'acétate d'éthyle, lavage par de l'eau puis séchage, on purifie sur silice avec pour éluant acétate d'éthyle + 5 % d'éthanol et obtient 770 mg de produit attendu.

Spectre IR : CHCl₃

	OH	3520 cm ⁻¹
10	C=O	1725 cm ⁻¹
	C=N	1624 cm ⁻¹
	Aromatique	1592 - 1564 cm ⁻¹
	Hétéroaromatique	1531 - 1517 cm ⁻¹

Stade B : 1-[(2'-(aminosulfonyl) (1,1'-biphényl) 4-yl) méthyl] α-hydroxy α-2-diméthyl 4-(méthylthio) 1H-imidazole 5-acétate d'éthyle

On introduit 750 mg du produit obtenu au stade A ci-dessus, dans le mélange éthanol-HCl (20 cm³-5 cm³) et porte au reflux pendant environ 5 heures. Puis on concentre, re- 20 prend par de l'eau glacée, et alcalinise par addition de NH₄OH, essore, lave à l'eau puis sèche à température ambiante. On extrait la phase aqueuse par de l'acétate d'éthyle et lave à l'eau, sèche. On récupère au total 540 mg de produit attendu.

25 Spectre IR : CHCl₃

Absence de -N=CH-

	NH ₂	3445-3440 cm ⁻¹
	OH	3515 cm ⁻¹
	C=O	1722 cm ⁻¹
30	Aromatique	1591 - 1563 cm ⁻¹
	Hétéroaromatique	1530 - 1517 cm ⁻¹
	NH ₂ - déf.	

EXEMPLE 15 : N-(phénylméthyl) 1-[(2'-((((phénylméthyl) amino) carbonyl) amino) sulfonyl) (1,1'-biphényl) 4-yl) méthyl] α-2-diméthyl α-hydroxy 4-(méthylthio) 1H-imidazole 5-acétamide

On introduit 500 mg du produit de l'exemple 14 dans 20 cm³ d'acétone à laquelle on ajoute 282 mg de carbonate de

potassium et porte au reflux. On ajoute 0,15 cm³ d'isocyanate de benzyle. Le milieu réactionnel est maintenu sous agitation au reflux pendant environ 3 heures. On essore, lave par de l'acétate d'éthyle puis la solution organique est amenée à 5 sec. On purifie d'abord sur silice avec pour éluant CH₂Cl₂-méthanol (95-5) puis empâtage dans 20 cm³ d'éthanol, essore, lave par 2 x 5 cm³ d'éthanol puis sèche. On dissout dans un mélange éthanol 10 cm³, NaOH 2N 10 cm³, puis pendant une nuit à température ambiante. On acidifie le milieu réactionnel par 10 addition d'hydrogène phosphate de sodium, extrait par de l'acétate d'éthyle, lave à l'eau puis sèche. On purifie d'abord sur silice avec pour éluant CH₂Cl₂-méthanol (90-10), puis par empâtage dans 5 cm³ d'éthanol à chaud, essore et lave par 5 cm³ d'éthanol. On récupère 144 mg de produit 15 attendu (solide blanc). F = 220°C.

Spectre IR : Nujol

Absorptions complexes région OH/NH

C=O 1711 - 1645 cm⁻¹

Aromatique 1592 - 1547 cm⁻¹

20 Hétéroaromatique 1518 - 1493 cm⁻¹

Amide II

EXEMPLE 16 : α-hydroxy α-2-diméthyl 4-(méthylthio) 1-[(2'-(((phénylméthyl) amino) carbonyl) amino) sulfonyl) (1,1'-biphényl) 4-yl) méthyl] 1H-imidazole 5-acétate d'éthyle

25 Stade A : 1-[(2'-(aminosulfonyl) (1,1'-biphényl) 4-yl) méthyl] 2-méthyl 4-(méthylthio) α-oxo 1H-imidazole 5-acétate d'éthyle

On introduit 4,8 g du produit obtenu à la préparation 2, dans le mélange de 50 cm³ d'éthanol et 30 cm³ de HCl concen- 30 tré. Le milieu réactionnel est porté au reflux pendant environ 5 h. La solution est alors concentrée sous vide puis reprise par de l'eau glacée. On alcalinise par addition de NH₄OH jusqu'à pH ~ 8 puis extrait par de l'acétate d'éthyle, lave à l'eau, sèche puis purifie par chromatographie sur 35 silice avec pour éluant l'acétate d'éthyle.

On obtient ainsi 2,4 g de produit attendu.

Spectre IR CHCl₃

-NH₂ 3443-3343 cm⁻¹

C=O	1734-1627 cm ⁻¹
Aromatique	1593 cm ⁻¹
Hétéroatome	1565 cm ⁻¹
NH ₂ def.	1542 cm ⁻¹

5 Stade B : 2-méthyl 4-(méthylthio) 1-[(2'-((((phénylméthyl) amino) carbonyl) amino) sulfonyl) (1,1'-biphényl) 4-yl) méthyl] α-oxo 1H-imidazole 5-acétate d'éthyle

On introduit 0,8 g du produit obtenu au stade A ci-dessus dans 25 cm³ d'acétone et ajoute 465 mg de carbonate de
 10 potassium. Le milieu est alors porté au reflux, et on ajoute goutte à goutte 0,2 cm³ d'isocyanate de benzyle, l'agitation est maintenue dans ces conditions pendant environ 1 h. On évapore à sec, reprend le résidu par de l'eau puis on acidifie par addition d'hydrogénophosphate de sodium, le précipité
 15 est essoré, lavé abondamment à l'eau puis séché. On purifie par empâtage dans un mélange isopropanol 10 cm³, éther isopropylique 20 cm³, essore, lave par 2 x 25 cm³ d'éther isopropylique et obtient 480 mg de produit attendu (solide jaune). F = 130°C.

20 Spectre IR : CHCl₃

Absence de SO₂NH₂

-NH-C= complexe 3395-3375 cm⁻¹

C=O 1732-1714-1624 cm⁻¹ épai

Aromatique 1539 cm⁻¹

25 Hétéroatome 1497 cm⁻¹

Amide II

Stade C : α-hydroxy α-2-diméthyl 4-(méthylthio) 1-[(2'-((((phénylméthyl) amino) carbonyl) amino) sulfonyl) (1,1'-biphényl) 4-yl) méthyl] 1H-imidazole 5-acétate d'éthyle

30 On introduit 455 mg du produit obtenu au stade B ci-dessus, dans 10 cm³ de THF, à laquelle on ajoute lentement 1,25 cm³ de chlorure de méthyle magnésien, l'agitation est maintenue environ 30 mn à la température ambiante, la solution ainsi obtenue est versée sur de l'eau, on extrait par de
 35 l'acétate d'éthyle, la phase organique est lavée à l'eau et séchée. On purifie sur silice avec pour éluant CH₂Cl₂-méthanol (95-5) et obtient 270 mg de produit attendu.

F = 110°C.

Spectre IR : CHCl_3

-OH	3515 cm^{-1}	+ associé
=C-NH	3395 cm^{-1}	
C=O	1713 cm^{-1}	complexe
5 Aromatique	1605 - 1592 cm^{-1}	
Hétéroatome	1562 - 1535 cm^{-1}	
Amide II	1498 cm^{-1}	

EXEMPLE 17 : Acide α -2-diméthyl α -hydroxy 4-(méthylthio) 1-
 [(2'-((((phénylméthyl) amino) carbonyl) amino) sulfonyl)
 10 (1,1'-biphényl) 4-yl) méthyl] 1H-imidazole 5-acétique

On introduit 250 mg du produit de l'exemple 16 dans le mélange NaOH-éthanol (5 cm^3 -5 cm^3) et l'agitation est maintenue pendant environ 3 h à température ambiante. Le milieu réactionnel est versé sur de l'eau, puis on acidifie par
 15 addition d'HCl 2N et ajoute 20 cm^3 d'acétate d'éthyle. Après environ 30 mn d'agitation à environ 0°C, on lave abondamment à l'eau, on empâte dans 2 x 10 cm^3 d'éthanol bouillant, puis par 10 cm^3 d'éther isopropylique et sèche. On obtient 165 mg de produit attendu (solide blanc). F = 245°C.

20 Spectre IR : CHCl_3

OH/NH	3350 cm^{-1}	+ absorption générale
C=O	1666 cm^{-1}	
Région COO^-	1625 cm^{-1}	
Aromatique	1607 - 1580 cm^{-1}	
25 Hétéroatome	1560 - 1535 cm^{-1}	
Amide II	1497 cm^{-1}	

EXEMPLE 18 : α -hydroxy α -2-diméthyl 4-(méthylthio) 1-[(2'-
 (((propylamino) carbonyl) amino) sulfonyl) (1,1'-biphényl)
 4-yl) méthyl] 1H-imidazole 5-acétate d'éthyle
 30 Stade A : 2-méthyl 4-(méthylthio) α -oxo 1-[(2'-((((propyl-
 amino) carbonyl) amino) sulfonyl) (1,1'-biphényl) 4-yl)
 méthyl] 1H-imidazole 5-acétate d'éthyle

On procède comme au stade B de l'exemple 16. On introduit 0,85 g du produit obtenu au stade A de l'exemple 16,
 35 dans 15 cm^3 d'acétone, à laquelle on ajoute 500 mg de carbonate de potassium. On porte au reflux et ajoute 0,17 cm^3 d'isocyanate de n-propyle puis maintient au reflux pendant environ 1 h. La suspension est ensuite concentrée, le résidu

obtenu repris par de l'eau puis on acidifie par addition d'acide chlorhydrique 2N jusqu'à pH 2. Puis on essore, lave à l'eau et sèche à température ambiante. On purifie sur silice avec pour éluant CH_2Cl_2 + 3 % méthanol et obtient 380 mg de produit attendu.

Spectre IR : CHCl_3

=C-NH	3402-3378 cm^{-1}
C=O	1732- 1716 - 1625 cm^{-1}
Région COO^-	1625 cm^{-1}
10 Aromatique	1561 cm^{-1}
Amide II	1540 cm^{-1}

Stade B : α -hydroxy α -2-diméthyl 4-(méthylthio) 1-[(2'-(((propylamino) carbonyl) amino) sulfonyl) (1,1'-biphényl) 4-yl) méthyl] 1H-imidazole 5-acétate d'éthyle

- 15 On procède comme au stade C de l'exemple 16 en utilisant au départ 350 mg du produit obtenu au stade A ci-dessus, dans 10 cm^3 THF et ajoute 1 cm^3 de chlorure de méthyl magnésien à une température d'environ 10°C. Puis l'agitation est maintenue à température ambiante pendant environ 1 heure. On ajoute
- 20 ensuite une solution saturée de NH_4Cl , extrait par de l'acétate d'éthyle, lave à l'eau puis sèche. On purifie sur silice avec pour éluant CH_2Cl_2 -méthanol (95-5) et obtient 130 mg de produit attendu.

EXEMPLE 19 : Acide α -2-diméthyl α -hydroxy 4-(méthylthio) 1-[(2'-(((propylamino) carbonyl) amino) sulfonyl) (1,1'-biphényl) 4-yl) méthyl] 1H-imidazole 5-acétique

On procède comme à l'exemple 17 en utilisant 130 mg du produit de l'exemple 18 dans 5 cm^3 de NaOH N et l'agitation est maintenue à température ambiante pendant 16 heures.

- 30 Le milieu réactionnel est ensuite acidifié par addition d'hydrogène phosphate de sodium, puis on essore, lave abondamment à l'eau et sèche. On purifie par empâtage dans 5 cm^3 d'acétate d'éthyle et obtient 70 mg de produit attendu.

F = 205°C.

35 Spectre IR : Nujol

Absorptions complexes région OH/HN

C=O	1709- 1667 - 1629 cm^{-1}
Aromatique	1575 - 1559 cm^{-1}

Amide II 1550 - 1513 cm^{-1}

EXEMPLE 20 : α -hydroxy 4-(méthylthio) 1-[(2'-((((phénylméthyl) amino) carbonyl) amino) sulfonyl) (1,1'-biphényl) 4-yl) méthyl] 2-propyl 1H-imidazole 5-acétate d'éthyle

5 **Stade A** : 1-[(2'-(((éthoxycarbonyl) amino) sulfonyl) (1,1'-biphényl) 4-yl) méthyl] 4-(méthylthio) α -oxo 2-propyl 1H-imidazole 5-acétate d'éthyle

On introduit 3,3 g du produit obtenu à la préparation 3, dans 60 cm^3 de diméthoxyéthanol, à laquelle on ajoute successivement 1,81 g de carbonate de potassium puis 1,25 cm^3 de chloroformiate d'éthyle. La solution est alors portée au reflux pendant environ 5 heures puis filtre, lave par de l'acétate d'éthyle et la solution organique est amenée à sec. On reprend par du CH_2Cl_2 , lave abondamment à l'eau puis sèche. On purifie par chromatographie sur silice avec pour éluant : CH_2Cl_2 -méthanol 96-4 et obtient 1,5 g de produit attendu.

Spectre IR : CHCl_3

=C-NH	3384 cm^{-1}
20 C=O	1739 - 1626 cm^{-1}
Aromatique	1564 cm^{-1}
Hétéroatome	1516 cm^{-1}
Amide II	1480 cm^{-1}

25 **Stade B** : 1-[(2'-(((éthoxycarbonyl) amino) sulfonyl) (1,1'-biphényl) 4-yl) méthyl] α -hydroxy 4-(méthylthio) 2-propyl 1H-imidazole 5-acétate d'éthyle

On introduit 1,3 g du produit obtenu au stade A ci-dessus dans 50 cm^3 d'éthanol, refroidit à environ $-20^\circ\text{C}/-25^\circ\text{C}$ et ajoute 90 mg de borohydrure de sodium. L'agitation est maintenue à environ -20°C pendant environ 15 mn. On évapore l'éthanol puis reprend par 100 cm^3 d'eau glacée et ajoute 50 cm^3 d'acétate d'éthyle, puis évapore la phase organique, essore, lave abondamment puis sèche. On obtient 1,05 g de produit attendu. F = 147°C .

35 **Spectre IR** : CHCl_3

Absence de cétone conjuguée

OH	3590 - 3508 cm^{-1}
-NH	3385 cm^{-1}

+ absorption générale

C=O	1746 cm ⁻¹
Aromatique	1614 - 1590 cm ⁻¹
Hétérocycle	1560 - 1540 cm ⁻¹
5 Amide	1538 - 1500 cm ⁻¹

Stade C : α -hydroxy 4-(méthylthio) 1-[(2'-((((phénylméthyl) amino) carbonyl) amino) sulfonyl) (1,1'-biphényl) 4-yl) méthyl] 2-propyl 1H-imidazole 5-acétate d'éthyle

- On introduit 1 g du produit obtenu au stade B ci-dessus, dans 30 cm³ de toluène, à laquelle on ajoute 1 cm³ de benzylamine, et porte au reflux pendant environ 30 mn. On sèche puis reprend par de l'eau et acidifie par addition d'hydrogéné phosphate de sodium. On extrait par de l'acétate d'éthyle, la phase organique est lavée à l'eau puis séchée.
- 15 On purifie sur silice avec pour éluant CH₂Cl₂-éthanol (96-4) et obtient 730 mg de produit attendu.

Spectre IR : CHCl₃

Absorption OH	3500 cm ⁻¹
NH	3370 cm ⁻¹ complexe
20 C=O	1714 cm ⁻¹
Système conjugué	1664 - 1592 cm ⁻¹
Aromatique	1538 - 1502 cm ⁻¹
Amide II	

- EXEMPLE 21 : Acide 1-[(2'-((((phénylméthyl) amino) sulfonyl) (1,1'-biphényl) 4-yl) méthyl] α -hydroxy 4-(méthylthio) 2-propyl 1H-imidazole 5-acétique
- 25

- On introduit 400 mg du produit de l'exemple 20 dans le mélange éthanol-NaOH (5 cm³-5 cm³) et l'agitation est maintenue environ 3 h à température ambiante. Puis on concentre,
- 30 reprend par de l'eau et acidifie par addition HCl N, essore, lave abondamment à l'eau puis sèche. Pour purifier, on dissout à chaud dans un mélange acétate d'éthyle 25 cm³ et d'éthanol 25 cm³, filtre, concentre de moitié, puis laisse 1 nuit à température ambiante. Après essorage, lavage du précipité successivement par 20 cm³ d'acétate d'éthyle puis 20 cm³ d'éthanol et séchage, on récupère 136 mg de produit attendu.
- 35

F = 225°C.

Spectre IR : CHCl₃

Absorption OH/NH



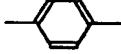

C=O

1672 - 1640 cm^{-1}

EXEMPLE 22 : 1-[(2'-((((cyclohexylméthyl) amino) carbonyl) amino) sulfonyl) (1,1'-biphényl) 4-yl) méthyl] 4-(méthylthio) 5 2-propyl 1H-imidazole 5-carboxylate d'éthyle

On introduit 400 mg du produit obtenu à la préparation 5 dans 5 ml d'acétone anhydre et 236 mg de carbonate de potassium K_2CO_3 . On porte au reflux et ajoute 200 μl d'isocyanate de cyclohexylméthyle. Après environ 1 h d'agitation à chaud, la 10 solution est refroidie à température ambiante, hydrolysée par une solution NH_3Cl aqueuse saturée puis extraite au CH_2Cl_2 . Après séchage et évaporation, on recristallise dans l'éther après dissolution dans le minimum de CH_2Cl_2 , puis filtre, sèche et obtient 420 mg de produit attendu (solide blanc).

15 Spectre RMN : CDCl_3

0,98 (t)	CH_3
1,73 (m)	CH_2
20 2,67 (t)	$\text{CH}_2\text{-imidazole}$
0,7 à 1,8 (m)	
2,61 (s)	SMe
25 2,92 (t,d, après échange)	$\text{NH-CH}_2\text{-}$ 
6,12 (t, mobile)	
1,35 (t) ; 4,26 (q)	COOEt
6,55 (s)	NCH_2ph
30 7,06 (2H)	
7,35 (2H)	
7,30 (dd)	
7,52 (dt)	
35 7,62 (dt)	
8,16 (dd)	

EXEMPLE 23 : 1-[(2'-((((cyclohexylméthyl) amino) carbonyl) amino) sulfonyl) (1,1'-biphényl) 4-yl) méthyl] 4-(méthylthio)

2-propyl 1H-imidazole 5-carboxylate de sodium

On introduit 380 mg du produit de l'exemple 22 dans 8 ml d'éthanol et 5 ml de NaOH 2N et laisse sous agitation à température ambiante pendant environ 48 heures. L'éthanol est ensuite évaporé et après ajout de 10 ml d'eau, la phase aqueuse est extraite par de l'acétate d'éthyle, puis filtrée, placée à 0°C et acidifiée lentement jusqu'à pH 2. Après environ 30 mn d'agitation, le précipité est filtré et séché et on obtient 240 mg de produit attendu.

10 Spectre IR : CHCl₃

Acide d'après région OH

=C-NH 3390 cm⁻¹>=O 1705 - 1680 cm⁻¹Aromatique 1606 cm⁻¹**15 Hétéroatome 1545 cm⁻¹**Amide II 1517 cm⁻¹

EXEMPLE 24 : 4-(méthylthio) 1-[(2'-((((phénylméthyl) amino) carbonyl) amino) sulfonyl) (1,1'-biphényl) 4-yl) méthyl] 2-propyl 1H-imidazole 5-carboxylate d'éthyle

20 On introduit 2 g du produit obtenu à la préparation 5, dissous dans 25 ml d'acétone anhydre et 1,2 g de carbonate de potassium. On porte au reflux et ajoute 740 µl de benzylisocyanate. Après environ 2 h d'agitation, on refroidit à température ambiante, hydrolyse par une solution aqueuse saturée de NH₄Cl puis extrait au chlorure de méthylène. On sèche, recrystallise dans l'éther, filtre et obtient 1,9 g de produit attendu.

EXEMPLE 25 : acide 4-(méthylthio) 1-[(2'-((((phénylméthyl) amino) carbonyl) amino) sulfonyl) (1,1'-biphényl) 4-yl)

30 méthyl] 2-propyl 1H-imidazole 5-carboxylique

On introduit 1,8 g du produit obtenu à l'exemple 24, dans 10 ml d'éthanol et 10 ml de soude 2N puis laisse sous agitation à température ambiante pendant environ 36 heures. L'éthanol est ensuite évaporé et, après ajout de 25 ml d'eau, la phase aqueuse est extraite avec de l'éther, puis filtrée, placée à 0°C et acidifiée lentement jusqu'à pH 1,5 avec HCl 1N. On filtre et sèche et obtient 1,4 g de produit attendu.

Spectre IR : CHCl_3

Acide d'après la région OH

=C-NH 3480 cm^{-1} >=O 1706 - 1690 cm^{-1} complexe5 Aromatique 1539 cm^{-1} Hétéroaromatique 1521 cm^{-1} Amide II 1500 cm^{-1} EXEMPLE 26 : 4'-((5-acétyl 2-butyl 4-(méthylthio) 1H-imidazole 1-yl) méthyl) N-((propylamino) carbonyl) (1,1'-biphényl)

10 2-sulfonamide

Stade A : 4'-((2-butyl 5-((méthylsulfinyl) acétyl) 4-(méthylthio) 1H-imidazol 1-yl) méthyl) N-((propylamino) carbonyl) (1,1'-biphényl) 2-sulfonamide

On introduit 3,52 g de NaH à 50 % dans l'huile, on débarrasse le NaH de son huile par 3 lavages successifs au pentane. Puis on sèche. On ajoute 42 cm^3 de DMSO anhydre, on porte le mélange à 75°C, pendant environ 1 heure, puis refroidit le mélange à 0°C et on ajoute à l'anion du DMSO formé 40 cm^3 de THF anhydre et goutte à goutte 12 g de 2-butyl H-(méthylthio) 1-[[2'-((((propylamino) carbonyl) amino) sulfonyl) (1,1'-biphényl) 4-yl] méthyl] 1H-imidazole 5-carboxylate d'éthyle, dissous dans 80 cm^3 de THF anhydre. On laisse remonter à la température ambiante et laisse sous agitation pendant environ 1 heure. Puis le mélange réactionnel est versé dans 400 cm^3 d'eau distillée et acidifié jusqu'au pH 2, avec de l'acide chlorhydrique 2N. On extrait par 3 x 200 cm^3 de chlorure de méthylène et lave la phase organique par 1 x 200 cm^3 de solution saturée de NH_4Cl et 2 x 200 cm^3 d'eau distillée.

30 La phase organique est séchée, filtrée et concentrée à sec. On empâte avec de l'éther isopropylique puis purifie sur silice avec pour éluant CH_2Cl_2 -méthanol (95-5), empâte dans l'éther iso et obtient 8,93 g de produit attendu (poudre blanche).

35 Microanalyse

	C	H	N	S	O
% calculé	55,61	5,99	9,27	15,9	13,23
% trouvé	55,5	5,9	9,2	16,0	-

Spectre IR : CHCl_3

NH ~ 3370 cm^{-1} associé
 >=O 1710-1635 cm^{-1}

Stade B : 4'-((5-acétyl 2-butyl 4-(méthylthio) 1H-imidazole 5 1-yl) méthyl) N-((propylamino) carbonyl) (1,1'-biphényle) 2-sulfonamide

A une solution de 1 g du produit obtenu au stade A ci-dessus dans 35 cm^3 d'éthanol, on ajoute 20 cm^3 d'une solution aqueuse à 10 % de chlorure d'ammonium et 650 mg de zinc 10 électrocyclique. On agite pendant 24 heures puis filtre, évapore, redissout dans l'acétate d'éthyle, lave à l'eau, sèche et évapore. Le résidu est purifié par passage sur silice en éluant au chlorure de méthylène à 2 % de méthanol. On obtient 711 mg de produit attendu fondant à 176-177°C.

15 Microanalyse

	C	H	N	S
% calculé	59,75	6,31	10,32	11,82
% trouvé	59,6	6,3	10,1	11,7

Spectre IR : CHCl_3

20 NH 3402 et 3368 cm^{-1}
 >=O 1716 et 1632 cm^{-1}

Aromatique

+ hétéroaromatique 1541 - 1493 cm^{-1}
 + Amide II

25 EXEMPLE 27 : 2-butyl 4-(méthylthio) 1-[(2'-((((diphénylméthyl) amino) carbonyl) amino) sulfonyl) (1,1'-biphényl) 4-yl) méthyl] 1H-imidazole 5-carboxylate d'éthyle

On dissout dans 70 cm^3 de toluène, 1,8 g de 2-butyl 1-[(2'-(((éthoxycarbonyl) amino) sulfonyl) (1,1'-biphényl) 4-yl) méthyl] 4-(méthylthio) 1H-imidazole 5-carboxylate d'éthyle préparé ainsi qu'il est indiqué dans EP 0503162 et 1,16 g de diphényl amino méthane. On chauffe environ 14 h à 85°C, refroidit, ajoute de l'AcOEt et lave la phase organique par HCl N, puis à l'eau. On sèche, évapore, cristallise dans 35 l'éther, essore et obtient 0,8 g de produit attendu.

F = 125°C.

Spectre IR : CHCl_3

=C-NH 3366 cm^{-1}

≥ 0 1715-1689-1665 cm^{-1}

EXEMPLE 28 : 2-butyl 1-[(2'-((((diphénylméthyl) amino) carbonyl) amino) sulfonyl) (1,1'-biphényl) 4-yl) méthyl] 4-(méthylthio) 1H-imidazole 5-carboxylate de potassium (diesel 5 de potassium)

On introduit 7 ml de EtOH 99 dans 350 mg du produit de l'exemple 27 et ajoute goutte à goutte 0,33 ml de KOH 6N. On agite environ 48 h à température ambiante, essore, lave par 2 x 2 ml EtOH 99. On empâte par 3,5 cm^3 EtOH 96, agite environ 45 mn, essore, lave par 2 x 1 cm^3 EtOH 96, puis à l'éther. On recristallise par chaud et froid dans 5 cm^3 d'EtOH 96 et obtient 170 mg de produit attendu. F > 260°C.

Spectre IR : Nujol

Absorption complexe région OH/NH

15	≥ 0	1600 cm^{-1}
	Aromatique	1539 cm^{-1}
	Hétéroatome	1517 cm^{-1}
		1494 cm^{-1}

Microanalyse pour $\text{C}_{36}\text{H}_{34}\text{K}_2\text{N}_4\text{O}_5\text{S}_2\text{H}_2$

20		C	H	N	S
	% calculé	56,6	4,7	7,3	8,4
	% trouvé	56,0	4,7	7,2	8,5

EXEMPLE 29 : 2-butyl 4-(méthylthio) 1-[(2'-((((diphénylacétyl) amino) sulfonyl) (1,1'-biphényl) 4-yl) méthyl] 1H-imidazole 5-carboxylate d'éthyle

A une suspension dans 10 ml de toluène de 365 mg de 1-[(2'-(aminosulfonyl) (1,1'-biphényl) 4-yl) méthyl] 2-butyl 4-(méthylthio) 1H-imidazole 5-carboxylate d'éthyle, préparé ainsi qu'il est indiqué dans EP 0503162, on ajoute 225 mg de chlorure de diphényl acétyle et 119 mg de DMAP. On chauffe environ 30 mn à 70°C, refroidit, reprend à l'eau, extrait à l'acétate d'éthyle, sèche et évapore. On cristallise dans 5 cm^3 d'acétonitrile puis par chaud et froid dans 7 cm^3 d'acétonitrile et obtient 200 mg de produit attendu.

35 F > 210°C.

Spectre IR : CHCl_3

Absence de NH_2

NH

3360 cm^{-1} + associé

C=O	1725 - 1680 cm ⁻¹ (ester)
Aromatique	1613 - 1600 cm ⁻¹
Hétérocycle	1560 - 1508 cm ⁻¹
Amide II	1496 - 1483 cm ⁻¹
5 SO ₂	1346 cm ⁻¹

EXEMPLE 30 : Acide 2-butyl 1-[(2'-(((diphénylacétyl) amino) sulfonyl) (1,1'-biphényl) 4-yl) méthyl] 4-(méthylthio) 1H-imidazole 5-carboxylique

On dissout dans 10 ml de MeOH, 500 mg du produit de l'exemple 29 et ajoute 5 ml de NaOH 2N. On agite environ 18 h à température ambiante, évapore le méthanol, reprend à l'eau, extrait à l'acétate d'éthyle, acidifie la phase aqueuse par HCl 2N (pH 1) et extrait par CH₂Cl₂ puis sèche et évapore. On recristallise par chaud et froid dans 50 cm³ d'éthanol et obtient 340 mg de produit attendu. F = 205°C.

Spectre IR : Nujol

Région OH/NH :	max 3249 cm ⁻¹ + absorption générale
>=O	1728 - 1645 cm ⁻¹
Aromatique +	1584 - 1565 cm ⁻¹
20 Hétéroaromatique	1545 - 1510 - 1495 cm ⁻¹

Spectre UV : dans EtOH

Max. 284 nm ϵ = 14400

Infl. 213,241

EXEMPLE 31 : α -butyl α -hydroxy 4-(méthylthio) 1-[(2'-(((phénylméthyl) amino) carbonyl) amino) sulfonyl) (1,1'-biphényl) 4-yl) méthyl] 2-propyl 1H-imidazole 5-acétate d'éthyle

Stade A : 4-(méthylthio) alpha-oxo 1-((2'-(((phénylméthyl) amino) carbonyl) amino) sulfonyl) (1,1'-biphényl) 4-yl) méthyl] 2-propyl 1H-imidazole 5-acétate d'éthyle

On introduit 3,6 g de produit obtenu à la préparation 3 dans 50 cm³ d'acétone puis en une fois 2 g de carbonate de potassium. Le milieu est alors porté au reflux et on y ajoute goutte à goutte 1 cm³ d'isocyanate de benzyle. Le reflux est maintenu durant 2 h. Puis on verse sur 500 cm³ d'eau glacée, acidifie le milieu par addition d'acide chlorhydrique N, essore, lave abondamment à l'eau, sèche à 50°C. On purifie par empâtage dans 50 cm³ d'éther isopropylique et obtient

4,2 g de produit dont 500 mg sont purifiés par recristallisation dans 25 cm³ d'éthanol, après essorage et séchage, on obtient 300 mg de produit attendu. F = 188°C.

Spectre IR : CHCl₃

5 =C-NH	3375 cm ⁻¹
C=O	1714 - 1621 cm ⁻¹
Système conjugué +	1537 cm ⁻¹
Aromatique +	1495 cm ⁻¹
Amide II +	

- 10 Stade B : α -butyl α -hydroxy 4-(méthylthio) 1-[(2'-(((phénylméthyl) amino) carbonyl) amino) sulfonyl) (1,1'-biphényl) 4-yl) méthyl] 2-propyl 1H-imidazole 5-acétate d'éthyle

On introduit 750 mg du produit obtenu au stade A ci-dessus, dans 50 cm³ de THF anhydre, refroidit à 0°C et ajoute goutte à goutte 2,8 cm³ de chlorure de n-butyl magnésium, l'agitation est maintenue à 0°C pendant 30 mn puis à température ambiante pendant 1 h. Le milieu réactionnel est acidifié par addition d'acide chlorhydrique 0,1 N, puis on extrait par 20 de l'acétate d'éthyle. La phase organique est abondamment lavée par de l'eau puis séchée. On récupère une résine jaune. On purifie par 2 chromatographies successives sur silice avec pour éluant CH₂Cl₂ + 2,5 % méthanol et obtient 300 mg de produit attendu.

25 Spectre IR : CHCl₃

OH	3520 cm ⁻¹
NH	3408 cm ⁻¹
C=O	1714 cm ⁻¹
Système conjugué	1604 cm ⁻¹
30 Aromatique	1532 cm ⁻¹ (complexe, F)
Amide II	1500 cm ⁻¹

- EXEMPLE 32 : α -butyl α -hydroxy 4-(méthylthio) 1-[(2'-(((phénylméthyl) amino) carbonyl) amino) sulfonyl) (1,1'-biphényl) 4-yl) méthyl] 2-propyl 1H-imidazole 5-acétate de 35 sodium

On introduit 260 mg du produit obtenu à l'exemple 31, dans 5 cm³ de soude, 20 cm³ d'éthanol, l'agitation est maintenue pendant 4 h à température ambiante. Le milieu réac-

tionnel est acidifié par addition d'HCl 2N, après extraction par de l'acétate d'éthyle, lavage à l'eau de la phase organique, puis séchage, on purifie par chromatographie sur silice avec pour éluant CH₂Cl₂-méthanol. On purifie à nouveau par 5 HPLC sur silice avec pour éluant H₂O-méthanol (60-40) et obtient 90 mg de produit attendu. F = 210°C.

Spectre IR : Nujol

Absorption complexe région OH/NH

C=O 1610 cm⁻¹ (F)

10 Aromatique 1520 cm⁻¹

Hétéroatome 1500 cm⁻¹

Amide II

EXEMPLE 33 : 4'-[(5-(1,2-dihydroxyéthyl) 4-(méthylthio) 2-propyl 1H-imidazole 1-yl) méthyl) N-(((phénylméthyl) amino) 15 carbonyl) (1,1'-biphényl) 2-sulfonamide

On dissout 500 mg de produit obtenu au stade A de l'exemple 31 dans 10 cm³ de THF. On refroidit à 0°C et ajoute 2 ml de LiBH₄ en solution 2M/THF. Après 3 heures à température ambiante, on ajoute 2 cm³ d'acide acétique, 20 cm³ H₂O 20 et on extrait à l'ACOEt. On sèche et évapore à sec. Après chromatographie sur silice, éluant CH₂Cl₂/MeOH (94/6) et empâtage dans l'éther isopropylique, on récupère 75 mg de produit attendu. F = 140°C.

EXEMPLE 34 : Acide α-hydroxy 4-(méthylthio) α-phényl 1-((2'- 25 (((((phénylméthyl) amino) carbonyl) amino) sulfonyl) (1,1'-biphényl) 4-yl) méthyl) 2-propyl 1H-imidazole 5-acétique

On dissout 250 mg de produit obtenu au stade A de l'exemple 31 dans 5 cm³ de THF anhydre. On ajoute goutte à goutte 430 µl de PhMgBr 3M dans l'éther. Après une heure à 30 température ambiante, on hydrolyse avec HCl 2N, extrait à l'ACOEt, sèche et évapore à sec.

Le brut obtenu est dissous dans un mélange de 5 cm³ d'éthanol et 5 cm³ NaOH 2N. Après une nuit à température ambiante, on acidifie avec HCl 1N, on filtre, lave le préci- 35 pité obtenu à l'eau puis avec 5 cm³ d'ACOEt et 5 cm³ d'éther isopropylique. On obtient 67 mg d'un solide blanc. F = 170°C.

EXEMPLE 35 : 2-butyl 4-(méthylthio) 1-((2'-(((propylamino) carbonyl) amino) sulfonyl) (1,1'-biphényl) 4-yl) méthyl) 1H-

imidazole 5-carboxamide

On introduit 600 mg de l'acide 2-butyl H-(méthylthio) 1-[[2'-(((propylamino) carbonyl) amino) sulfonyl] (1,1'-biphényl) 4-yl] méthyl] 1H-imidazole 5-carboxylique, dans 15 ml de 5 toluène et on ajoute 600 µl de chlorure de tionyle SOCl₂. On agite environ 1 h à température ambiante, puis 1 nuit à environ 55°C. Le solvant est ensuite évaporé, repris dans du toluène et à nouveau évaporé. On sèche, reprend dans 15 ml de de dioxanne et ajoute 10 gouttes de NH₄OH (à 20 %). Après 10 environ 1 heure d'agitation, on acidifie à pH 4 avec HCl 1N, puis extrait avec CH₂Cl₂ et sèche. On purifie sur silice avec pour éluant CH₂Cl₂-AcOEt (50-50), puis AcOEt-CH₂Cl₂-MeOH (50-50-5 %) et obtient après évaporation, 350 mg de produit attendu (solide blanc).

15 **Spectre IR** : CHCl₃

=C-NH ₂	3383 - 3375 cm ⁻¹
=C-NH	3315 cm ⁻¹
>=O	1710 - 1651 cm ⁻¹
Aromatique	1616 cm ⁻¹
20 Hétéroaromatique	1584 cm ⁻¹
Amide II	1545 cm ⁻¹
NH ₂	1506 cm ⁻¹

Microanalyse : C₂₆H₃₃N₅O₄S₂ M=543

	C	H	N	S
25 % calculé	57,4	6,12	12,87	11,79
% trouvé	57,6	6,0	12,4	11,6

Les produits suivants ont été préparés suivant le procédé décrit à l'exemple 23 ou 25 en utilisant au départ les composés appropriés.

30 **EXEMPLE 36** : Acide 4-bromo 1-((2'-(((phénylméthyl) amino) carbonyl) amino) sulfonyl] (1,1'-biphényl) 4-yl) méthyl) 2-propyl 1H-imidazole 5-carboxylique

F = 128°C. rf = 0,34 (MeOH-CH₂Cl₂ 20-80).

35 **EXEMPLE 37** : Acide 4-bromo alpha hydroxy alpha méthyl 1-((2'-(((phénylméthyl) amino) carbonyl) amino) sulfonyl] (1,1'-biphényl) 4-yl) méthyl) 2-propyl 1H-imidazole 5-acétique

F = 153°C. rf = 0,46 (MeOH-CH₂Cl₂ 20-80).

EXEMPLE 38 : Acide 4-(butylthio) alpha oxo 1-((2'-

(((phénylméthyl) amino) carbonyl) amino) sulfonyl) (1,1'-biphényl) 4-yl) méthyl) 2-propyl 1H-imidazole 5-acétique
F = 192°C. rf = 0,36 (MeOH-CH₂Cl₂ 20-80).

EXEMPLE 39 : Acide 4-(butylthio) 1-((2'-(((phénylméthyl) amino) carbonyl) amino) sulfonyl) (1,1'-biphényl) 4-yl) méthyl) 2-propyl 1H-imidazole 5-carboxylique
F = 197°C.

EXEMPLE 40 : Acide 1-((2'-((3-cyclopentyl 1-oxopropyl) amino) sulfonyl) (1,1'-biphényl) 4-yl) méthyl) 4-(méthylthio) 2-propyl 1H-imidazole 5-carboxylique
F ≈ 190°C. rf = 0,4 (CH₂Cl₂-MeOH 95-5).

EXEMPLE 41 : Acide α-hydroxy α-méthyl 4-(méthylthio) 1-((2'-(((phénylméthyl) amino) carbonyl) amino) sulfonyl) (1,1'-biphényl) 4-yl) méthyl) 2-propyl 1H-imidazole 5-acétamide
F = 213-215°C. rf = 0,25 (CH₂Cl₂-MeOH 9-1).

EXEMPLE 42 : Acide 2-butyl 4-(méthylthio) 1-(2'-((phénylacétyl) amino) sulfonyl) (1,1'-biphényl) 4-yl) méthyl) 1H-imidazole 5-carboxylique
F ≈ 175°C.

EXEMPLE 43 : Acide 2-butyl α-hydroxy α-méthyl 4-(méthylthio) 1-((2'-((phénylacétyl) amino) sulfonyl) (1,1'-biphényl) 4-yl) méthyl) 5-imidazolacétique
rf = 0,4 (AcOEt-EtOH-H₂O 70-20-10).

EXEMPLE 44 : Acide 2-éthyl 4-(méthylthio) 1-((2'-(((phényl) méthyl) amino) carbonyl) amino) sulfonyl) (1,1'-biphényl) 4-yl) méthyl) 1H-imidazole 5-carboxylique
F = 164°C. rf # 0,6 (AcOEt-EtOH-H₂O 70-20-10).

EXEMPLE 45 : Acide 1-((2'-(((cyclohexylméthyl) amino) carbonyl) amino) sulfonyl) (1,1'-biphényl 4-yl) méthyl) 4-(difluorométhyl) thio) 2-propyl 1H-imidazole 5-carboxylique
F = 125°C. rf = 0,1 (CH₂Cl₂-MeOH 95-5).

EXEMPLE 46 : Acide 4-((difluorométhyl) thio) 1-((2'-(((phénylméthyl) amino) carbonyl) amino) sulfonyl) (1,1'-biphényl) 4-yl) méthyl) 2-propyl 1H-imidazole 5-carboxylique
F = 150°C. rf = 0,1 (CH₂Cl₂-MeOH 95-5).

EXEMPLE 47 : Acide 4-((difluorométhyl) thio) 2-propyl 1-(2'-(((2-thièn-2-yl-éthyl) amino) carbonyl) amino) sulfonyl) (1,1'-biphényl) 4-yl) méthyl) 1H-imidazole 5-carboxylique

F = 130°C. rf = 0,1 (CH₂Cl₂-MeOH 95-5).

EXEMPLE 48 : Acide 4-((difluorométhyl) thio) 1-(2'-((((2-phényléthyl) amino) carbonyl) amino) sulfonyl) (1,1'-biphén-
nyl) 4-yl) méthyl) 2-propyl 1H-imidazole 5-carboxylique

5 F = 118°C. rf = 0,1 (CH₂Cl₂-MeOH 95-5).

EXEMPLE 49 : Acide 1-((2'-((((2-chlorophénylméthyl) amino)
carbonyl) amino) sulfonyl) (1,1'-biphén-
nyl) 4-yl) méthyl) 4-
((difluorométhyl) thio) 2-propyl 1H-imidazole 5-carboxylique

F = 134°C. rf = 0,1 (CH₂Cl₂-MeOH 95-5).

10 **EXEMPLE 50** : Acide 4-((difluorométhyl) thio) 2-propyl 1-((2'-
((((2-thiénylméthyl) amino) carbonyl) amino) sulfonyl)
(1,1'-biphén-
nyl) 4-yl) méthyl) 1H-imidazole 5-carboxylique

F = 142°C. rf = 0,1 (CH₂Cl₂-MeOH 95-5).

EXEMPLE 51 : Acide 1-((2'-((((1,3-benzodioxol 5-yl) méthyl)
15 amino) carbonyl) amino) sulfonyl) (1,1'-biphén-
nyl) 4-yl) méthyl) 4-((difluorométhyl) thio) 2-propyl 1H-imidazole 5-
carboxylique

F = 124°C. rf = 0,1 (CH₂Cl₂-MeOH 95-5).

EXEMPLE 52 : Acide 4-((difluorométhyl) thio) 1-((2'-((((1-
20 naphtylméthyl) amino) carbonyl) amino) sulfonyl) (1,1'-biphé-
nyl) 4-yl) méthyl) 2-propyl 1H-imidazole 5-carboxylique

F = 144°C. rf = 0,1 (CH₂Cl₂-MeOH 95-5).

EXEMPLE 53 : Acide 4-((difluorométhyl) thio) 1-((2'-((((3-
phénylpropyl) amino) carbonyl) amino) sulfonyl) (1,1'-biphé-
25 nyl) 4-yl) méthyl) 2-propyl 1H-imidazole 5-carboxylique

F = 108°C. rf = 0,1 (CH₂Cl₂-MeOH 95-5).

EXEMPLE 54 : Acide 1-((2'-((((2-cyclopentyléthyl) carbonyl)
amino) sulfonyl) (1,1'-biphén-
nyl) 4-yl) méthyl) 4-((difluoro-
méthyl) thio) 2-propyl 1H-imidazole 5-carboxylique

30 F = 118°C. rf = 0,2 (CH₂Cl₂-MeOH 95-5).

EXEMPLE 55 : Acide 4-((difluorométhyl) thio) 1-((2'-((((4-
fluorophénylméthyl) amino) carbonyl) amino) sulfonyl) (1,1'-
biphén-
nyl) 4-yl) méthyl) 2-propyl 1H-imidazole 5-carboxylique

F = 122°C. rf = 0,1 (CH₂Cl₂-MeOH 95-5).

35 **EXEMPLE 56** : Acide 1-((2'-((((2-cyclohexen-1-yl-éthyl)
amino) carbonyl) amino) sulfonyl) (1,1'-biphén-
nyl) 4-yl) méthyl) 4-((difluorométhyl) thio) 2-propyl 1H-imidazole 5-
carboxylique

F = 114°C. rf = 0,1 (CH₂Cl₂-MeOH 95-5).

EXEMPLE 57 : Acide 4-(méthylthio) 1-((2'-((((1-phényléthyl) amino) carbonyl) amino) sulfonyl) (1,1'-biphényl) 4-yl) méthyl) 2-propyl 1H-imidazole 5-carboxylique

5 F = 139°C. rf = 0,15 (CH₂Cl₂-MeOH 95-5).

EXEMPLE 58 : Acide 1-((2'-((((cyclohexylamino) carbonyl) amino) sulfonyl) (1,1'-biphényl 4-yl) méthyl) 4-(méthylthio) 2-propyl 1H-imidazole 5-carboxylique

F = 150°C. rf = 0,1 (CH₂Cl₂-MeOH 95-5).

10 **EXEMPLE 59** : Acide 2-butyl 4-chloro 1-((2'-((((phénylméthyl) amino) carbonyl) amino) sulfonyl) (1,1'-biphényl 4-yl) méthyl) 1H-imidazole 5-carboxylique

F ≈ 135°C.

EXEMPLE 60 : Acide 2-butyl 4-((difluorométhyl) thio) 1-((2'-((((phénylméthyl) amino) carbonyl) amino) sulfonyl) (1,1'-biphényl) 4-yl) méthyl) 1H-imidazole 5-carboxylique

15 rf = 0,4 (CH₂Cl₂-MeOH 90-10).

EXEMPLE 61 : Acide 2-butyl 1-((2'-((((cyclohexylméthyl) amino) carbonyl) amino) sulfonyl) (1,1'-biphényl) 4-yl)

20 méthyl) 4-((difluorométhyl) thio) 1H-imidazole 5-carboxylique

F = 130°C.

EXEMPLE 62 : Acide 4-(méthylthio) 1-((2'-((((phénylamino) carbonyl) amino) sulfonyl) (1,1'-biphényl) 4-yl) méthyl) 2-propyl 1H-imidazole 5-carboxylique

25 rf = 0,55 (AcOEt-EtOH-H₂O 70-20-10).

EXEMPLE 63 : Acide 1-((2'-((((4-méthylphényl) amino) carbonyl) amino) sulfonyl) (1,1'-biphényl) 4-yl) méthyl) 4-(méthylthio) 2-propyl 1H-imidazole 5-carboxylique

rf = 0,70 (AcOEt-EtOH-H₂O 70-20-10).

30 **EXEMPLE 64** : Acide 2-éthyl α-hydroxy 4-(méthylthio) α-phényl 1-((2'-((((phénylméthyl) amino) carbonyl) amino) sulfonyl) (1,1'-biphényl) 4-yl) méthyl) 1H-imidazole 5-acétique

F ≈ 200°C (décomp.). rf # 0,25 (CH₂Cl₂-MeOH 90-10).

EXEMPLE 65 : Acide 2-butyl β-hydroxy 4-(méthylthio) 1-((2'-((((phénylméthyl) amino) carbonyl) amino) sulfonyl) (1,1'-biphényl) 4-yl) méthyl) 1H-imidazole 5-propionique

35 F ≈ 190°C. rf # 0,1 (CH₂Cl₂-MeOH 90-10).

EXEMPLE 66 : Acide 1-((2'-((butoxycarbonyl) amino) sulfonyl)

(1,1'-biphényl) 4-yl) méthyl) 4-(méthylthio) 2-propyl 1H-imidazole 5-carboxylique

F = 202-204°C. rf = 0,30 (CHCl₃-MeOH 90-10).

EXEMPLE 67 : Acide 4-(méthylthio) 2-propyl 1-((2'-((((2-thiénylméthyl) amino) carbonyl) amino) sulfonyl) (1,1'-biphényl) 4-yl) méthyl) 1H-imidazole 5-carboxylique

F ≈ 140°C. rf = 0,1 (CH₂Cl₂-MeOH 95-5).

EXEMPLE 68 : Acide 1-((2'-((((cyclopentylméthyl) amino) carbonyl) amino) sulfonyl) (1,1'-biphényl) 4-yl) méthyl) 4-(méthylthio) 2-propyl 1H-imidazole 5-carboxylique

F ≈ 190°C. rf = 0,4 (CH₂Cl₂-MeOH 90-10).

En opérant de manière identique à l'exemple 28, on a préparé :

EXEMPLE 69 : 1-((2'-((((cyclohexylméthyl) amino) carbonyl) amino) sulfonyl) (1,1'-biphényl 4-yl) méthyl) 2-éthyl 4-(méthylthio) 1H-imidazole 5-carboxylate de potassium (sel de potassium)

F > 260°C. rf # 0,33 (CH₂Cl₂-MeOH 90-10).

En opérant comme à l'exemple 5 en utilisant au départ l'acide ou l'ester et l'isocyanate appropriés, on a préparé :

EXEMPLE 70 : 4'-((5-formyl 4-(méthylthio) 2-propyl 1H-imidazol-1-yl) méthyl) N-((phénylméthyl) amino) carbonyl) (1,1'-biphényl) 2-sulfonamide

F = 180°C. rf = 0,3 (CH₂Cl₂-AcOEt 70-30).

EXEMPLE 71 : Acide 2-butyl 1-((2'-((((cyclohexylméthyl) amino) carbonyl) amino) sulfonyl) (1,1'-biphényl) 4-yl) méthyl) α-hydroxy 4-(méthylthio) α-(trifluorométhyl) 1H-imidazole 5-acétique

rf = 0,45 (AcOEt-EtOH-H₂O 70-20-10).

EXEMPLE 72 : Acide 2-butyl α-hydroxy 4-(méthylthio) 1-((2'-((((phénylméthyl) amino) carbonyl) amino) sulfonyl) (1,1'-biphényl) 4-yl) méthyl) α-(trifluorométhyl) 1H-imidazole 5-acétique

rf = 0,60 (AcOEt-EtOH-H₂O 70-20-10).

EXEMPLE 73 : Acide 2-butyl 4-(méthylthio) 1-((2'-((((phényl-amino) carbonyl) amino) sulfonyl) (1,1'-biphényl) 4-yl) méthyl) 1H-imidazole 5-carboxylique

F ≈ 165°C. rf # 0,65 (AcOEt-EtOH-H₂O 70-20-10).

EXEMPLE 74 : Acide 2-butyl α -hydroxy 5-(méthylthio) 1-((2'-((((phénylméthyl) amino) carbonyl) amino) sulfonyl) (1,1'-biphényl) 4-yl) méthyl) α -(trifluorométhyl) 1H-imidazole 4-acétique

5 rf = 0,25 (AcOEt-EtOH-H₂O 70-20-10).

EXEMPLE 75 : Acide 2-butyl 1-((2'-((((cyclohexylméthyl) amino) carbonyl) amino) sulfonyl) (1,1'-biphényl) 4-yl) méthyl) 4-(méthylthio) 1H-imidazole 5-carboxylique
F \approx 175°C. rf # 0,6 (CH₂Cl₂-MeOH 80-20).

10 **EXEMPLE 76** : 1-((2'-((((cyclohexylméthyl) amino) carbonyl) amino) sulfonyl) (1,1'-biphényl) 4-yl) méthyl) 4-(méthylthio) 2-propyl 1H-imidazole 5-carboxylate d'éthyle
F \approx 104°C. rf = 0,30 (CHCl₃-MeOH 80-20).

En opérant comme à l'exemple 26 en utilisant au départ

15 l'ester et le chloroformiate appropriés, on a préparé :

EXEMPLE 77 : 1-((2'-(((butoxycarbonyl) amino) sulfonyl) (1,1'-biphényl) 4-yl) méthyl) 4-(méthylthio) 2-propyl 1H-imidazole 5-carboxylate d'éthyle
rf = 0,40 (AcOEt-Hexane 60-40).

20 En opérant comme à l'exemple 20 stade B au départ du dérivé approprié, on a préparé :

EXEMPLE 78 : 4'-((2-butyl 5-(α -hydroxy (1H-tétrazolyl) méthyl) 4-(méthylthio) 1H-imidazol-1-yl) méthyl) N-(((phénylméthyl) amino) carbonyl) (1,1'-biphényl) 2-sulfonamide,

25 dérivé sodé

F = 180°C. rf = 0,2 (CH₂Cl₂-MeOH 80-20).

EXEMPLE 79 : 3-(2-butyl 1-((2'-((((propylamino) carbonyl) amino) sulfonyl) (1,1'-biphényl) 4-yl) méthyl) 4-(méthylthio) 1H-imidazol-5-yl) 3-hydroxy propanoate d'éthyle

30 F = 135-136°C.

En opérant comme à l'exemple 31 stade B ou à l'exemple 34 en utilisant le magnésien et l'ester appropriés, on a préparé :

EXEMPLE 80 : α -éthyl α -hydroxy 4-(méthylthio) 1-((2'-((((phénylméthyl) amino) carbonyl) amino) sulfonyl) (1,1'-biphényl) 4-yl) méthyl) 2-propyl 1H-imidazole 5-acétate de sodium (sel de sodium)

F = 215°C. rf = 0,35 (CH₂Cl₂-MeOH 90-10).

EXEMPLE 81 : α -hydroxy α -hexyl 4-(méthylthio) 1-((2'-(((phénylméthyl) amino) carbonyl) amino) sulfonyl) (1,1'-biphényl) 4-yl) méthyl) 1H-imidazole 5-acétate de sodium (sel de sodium)

5 F \approx 190°C. rf = 0,35 (CH₂Cl₂-MeOH 90-10).

EXEMPLE 82 : α -hydroxy 4-(méthylthio) α -(phénylméthyl) 1-((2'-(((phénylméthyl) amino) carbonyl) amino) sulfonyl) (1,1'-biphényl) 4-yl) méthyl) 2-propyl 1H-imidazole 5-acétate de sodium (sel de sodium)

10 F = 220°C. rf = 0,3 (CH₂Cl₂-MeOH 90-10).

EXEMPLE 83 : Acide α -hydroxy α -(1-méthyléthyl) 4-(méthylthio) 1-((2'-(((phénylméthyl) amino) carbonyl) amino) sulfonyl) (1,1'-biphényl) 4-yl) méthyl) 2-propyl 1H-imidazole 5-acétique

15 F = 180°C. rf = 0,36 (CH₂Cl₂-MeOH 90-10).

EXEMPLE 84 : Acide α -éthényle α -hydroxy 4-(méthylthio) 1-((2'-(((phénylméthyl) amino) carbonyl) amino) sulfonyl) (1,1'-biphényl) 4-yl) méthyl) 2-propyl 1H-imidazole 5-acétique
F = 225°C. rf = 0,15 (CH₂Cl₂-MeOH 90-10).

20 En chauffant à 100°C le carbamate approprié avec de la cyclopentylméthylamine dans du toluène, on a préparé :

EXEMPLE 85 : 1-((2'-(((cyclopentylméthyl) amino) carbonyl) amino) sulfonyl) (1,1'-biphényl) 4-yl) méthyl) 4-(méthylthio) 2-propyl 1H-imidazole 5-carboxylate d'éthyle

25 F \approx 163°C. rf = 0,5 (CH₂Cl₂-AcOEt 80-20).

En hydrogénant 2 heures à 50°C sous une pression de 2 bars le dérivé approprié dans du méthanol en présence d'un catalyseur, on a préparé :

EXEMPLE 86 : Acide 2-butyl α -méthyl 4-(méthylthio) 1-((2'-(((phénylméthyl) amino) carbonyl) amino) sulfonyl) (1,1'-biphényl) 4-yl) méthyl) 1H-imidazole 5-acétique
rf = 0,30 (CHCl₃-MeOH 90-10).

EXEMPLE 87 de composition pharmaceutique.

On a préparé des comprimés répondant à la formule
35 suivante :

Produit de l'exemple 15 50 mg
Excipient pour un comprimé terminé à 200 mg
(détail de l'excipient : lactose, talc, amidon,

stéarate de magnésium).

RESULTATS PHARMACOLOGIQUES :

5 1 - Test sur le récepteur AT₁ de l'angiotensine II

On utilise une préparation membranaire fraîche obtenue à partir de foie de rat. Le tissu est broyé au polytron dans un tampon Tris 50 mM pH 7,4, le broyage est suivi de 3 centrifugations à 30 000 g 15' avec reprises intermédiaires des 10 culots dans le tampon Tris pH 7,4.

Les derniers culots sont remis en suspension dans un tampon d'incubation (Tris 20 mM, NaCl 135 mM, KCl 10 mM, glucose 5 mM, MgCl₂ 135 mM, PMSF 0,3 mM, bacitracine 0,1 mM, lysozyme 0,1 %).

15 On répartit des fractions aliquotées de 1 ml dans des tubes en verre et ajoute de la ¹²⁵I angiotensine II (25 000 DPM/tube) et le produit à étudier. (Le produit est d'abord testé à 3 x 10⁻⁵M en triple). Lorsque le produit testé déplace de plus de 50 % la radioactivité liée spécifi-
20 quement au récepteur, il est testé à nouveau selon une gamme de 7 concentrations afin de déterminer la concentration qui inhibe de 50 % la radioactivité liée spécifiquement au récepteur. On détermine ainsi la concentration inhibitrice 50 %).

La liaison non spécifique est déterminée par addition du
25 produit de l'exemple 94 du brevet européen 0253310, à 10⁻⁵M (en triple). On incube à 25°C pendant 150 minutes, remet au bain-marie à 0°C, 5 minutes, filtre sous vide, rince au tampon Tris pH 7,4 et compte la radioactivité en présence de scintillant solide.

30 Le résultat est exprimé directement en concentration inhibitrice 50 % (CI₅₀), c'est-à-dire en concentration de produit étudié, exprimée en nM, nécessaire pour déplacer 50 % de la radioactivité spécifique fixée sur le récepteur étudié.

Résultats :

	Produit de l'exemple	Récepteur AT ₁ CI ₅₀ en nanomoles
5	7	0,7
	9	3,4
	11	24
	13	6,3
	21	2,5
10	23	0,2
	25	0,2
	32	0,5
	34	0,7
	44	0,06
15	45	0,07
	46	0,11
	47	0,03
	50	0,06
	59	0,08
20	75	0,05

2) Test sur le récepteur AT₂ de l'angiotensine II

On utilise une préparation membranaire fraîche obtenue à partir d'utérus de lapine, prétraitées 4 jours auparavant par 50 µg d'estradiol administré par voie percutanée. Le tissu est broyé au polytron dans un tampon Tris 50 mM, pH 7,4 et le broyage est suivi de 3 centrifugations à 30 000 g 15 minutes, avec reprises intermédiaires des culots dans le tampon Tris pH 7,4.

Les derniers culots sont remis en suspension dans un

tampon d'incubation (Tris 20 mM, NaCl 135 mM, KCl 10 mM, glucose 5 mM, $MgCl_2 \cdot 6H_2O$ 10 mM, PMSF 0,3 mM, bacitracine 0,1 mM, lysozyme 0,1 %, pH 7,4).

L'homogénat obtenu est mis à préincuber 20 minutes à 25°C en présence de dithiothreitol 10 mM, puis ramené à 0°-4°C.

On répartit des fractions aliquotées de 1 ml dans des tubes en verre et ajoute de la ^{125}I angiotensine II (25 000 DPM/tube) et le produit à étudier. Le produit est d'abord testé à $3 \cdot 10^{-5}M$ en triple. Lorsque le produit testé déplace de plus de 50 % la radioactivité liée spécifiquement au récepteur, il est testé à nouveau selon une gamme de 7 concentrations afin de déterminer la concentration qui inhibe de 50 % la radioactivité liée spécifiquement au récepteur. On détermine ainsi la concentration inhibitrice 50 %.

La liaison spécifique est déterminée par addition de EXP 655 (= PD 123-177 de Warner-Lamber) à $10^{-5}M$ en triple. On incube à 25°C pendant 150 minutes, remet au bain-marie à 0°C, 5 minutes, filtre sous vide, rince au tampon Tris pH 7,4 et compte la radioactivité en présence de scintillant solide.

Le résultat est exprimé directement en concentration inhibitrice 50 % (CI_{50}), c'est-à-dire en concentration de produit étudié, exprimée en nM, nécessaire pour déplacer 50 % de la radioactivité spécifique fixée sur le récepteur étudié.

Résultats :

	Produit de l'exemple	Récepteur AT ₂ CI ₅₀ en nanomoles
5	7	5,2
	9	8,5
	11	1,6
	13	1,9
	21	6,5
10	23	2,0
	25	5,9
	32	0,8
	34	2,1
	45	1,7
15	46	0,26
	50	7,4
	54	2,1
	56	5,8
	63	3,5
20	69	1,3

On obtient aussi notamment pour les produits P1 à P13 cités ci-dessus les résultats suivants :

	PRODUIT	Sur récepteur AT ₁	Sur récepteur AT ₂
		CI ₅₀	CI ₅₀
5	P1	0,23	17
	P2	0,10	14
	P3	1,1	11
	P4	0,5	47
	P5	0,3	25
10	P6	0,27	10
	P7	0,4	49
	P8	0,14	17
	P9	0,19	53
	P10	0,7	31
	P11	0,14	24
	P12	0,8	54
	P13	5,9	63

15

3 - Test d'activité antagoniste de l'angiotensine II chez le rat démédullé

Des rats mâles Sprague-Dawley (250 à 350 g) sont anesthésiés par une injection intra-péritonéale de pentobarbital sodique (60 mg/kg). La pression artérielle diastolique est enregistrée grâce à un cathéter (PE50) hépariné introduit dans la carotide gauche de l'animal, et relié à un calculateur de pression (Gould, Pressure Processor) par l'intermédiaire d'un capteur de pression Gould.

Un cathéter est introduit dans la jugulaire droite de l'animal afin de permettre l'injection des molécules à étudier.

L'animal est placé sous respiration assistée. Une section bilatérale des nerfs vagues est effectuée. Le rat est alors démédullé.

Après une période de stabilisation suffisante, l'étude de l'antagonisme des molécules vis-à-vis de l'angiotensine II (Hypertensine, CIBA) est abordée de la façon suivante :

5 1 - Trois injections consécutives d'angiotensine II
 (0,75 microgrammes/kg) espacées de 15 minutes permettent
 d'obtenir une réponse pressive reproductible et stable.

10 2 - Tout en gardant une périodicité de 15 minutes pour
 l'administration d'angiotensine II, les molécules
 (0,01 à 10 mg/kg) sont injectées 5 minutes avant
 l'angiotensine II.

15 Les effets presseurs de l'angiotensine II en présence de
 l'antagoniste sont exprimés en pourcentage des effets
 presseurs de l'angiotensine II administrée seule. La
 dose inhibitrice à 50 % (DI₅₀) de l'effet étudié est
 ainsi déterminée.

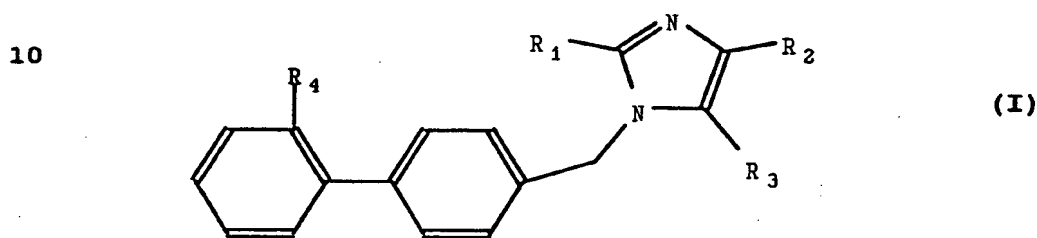
Chaque animal est considéré comme son propre témoin.

Résultats :

	Produit de l'exemple	DI ₅₀ en mg/kg	
		IV	PO
5	7	0,6	-
	23	0,3	1,54
	25	0,22	1,45
	30	0,93	-
	32	0,46	-
10	35	0,05	-
	45	0,22	1,1
	46	0,26	2
	47	0,33	3
	48	0,64	-
15	50	0,13	-
	62	0,52	-
	65	0,05	-
	75	0,35	-

REVENDICATIONS

1.- Utilisation pour la préparation de compositions pharmaceutiques destinées au traitement d'affections résultant d'une stimulation anormale des récepteurs AT₁ et AT₂ de l'angiotensine II, de produits de formule (I) :

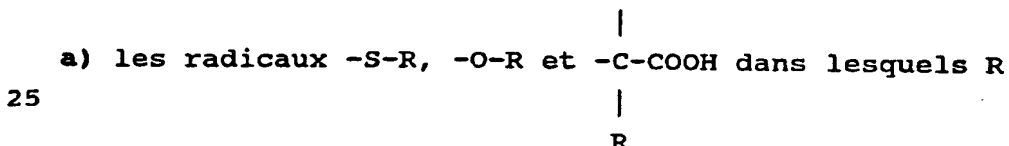


15

dans laquelle

R₁ représente un radical alkyl, alkylthio et alcoxy, linéaire ou ramifié renfermant au plus 6 atomes de carbone, aryle, arylthio, aryloxy, arylalkyle, dans lequel le radical alkyle est linéaire ou ramifié et renferme au plus 6 atomes de carbone,

R₂ représente :



représente un radical alkyle ou alkényle, linéaire ou ramifié renfermant au plus 8 atomes de carbone, cycloalkyle renfermant au plus 6 atomes de carbone ou aryle, les radicaux alkyle, alkényle, cycloalkyle et aryle étant éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les atomes d'halogène, le radical hydroxyle, alcoxy et alkylthio linéaire ou ramifié renfermant au plus 6 atomes de carbone et phényl lui-même éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les atomes d'halogène, le radical hydroxyle et les radicaux alcoxy, linéaire ou ramifié renfermant au plus 6 atomes de carbone,

b) un atome d'halogène,

c) un radical $-C-Z$ dans lequel Z représente un radical



hydroxyle, alcoxy ou carboxy libre, salifié ou estérifié,

5 R_3 est choisi parmi

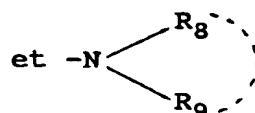
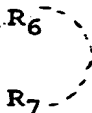
- un radical carboxy libre, salifié ou estérifié,
- un radical acyle, éventuellement substitué par un radical phényle, thiényle ou tétrazolyle,
- un atome d'halogène,

10 - un radical alkyle, alkényle ou alkylthio linéaire ou ramifié, renfermant au plus 8 atomes de carbone, éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les atomes d'halogène, les radicaux

. hydroxyle, alcoxy, acyle, aryle,

15 . carboxy libre, salifié, estérifié ou amidifié,

les radicaux $-CO-N$



dans lesquels :

20 ou bien R_6 et R_7 ou R_8 et R_9 , identiques ou différents, sont choisis parmi :

. l'atome d'hydrogène,

. les radicaux acyle, alkyle et alkényle renfermant au plus 6 atomes de carbone et alkylsulfonyl et arylsulfo-

25 nyle, les radicaux étant éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux identiques ou différents

choisis parmi les atomes d'halogène, le radical hydroxyle, les radicaux alcoxy renfermant au plus 6 atomes de carbone ou le radical carboxy libre, salifié ou estérifié,

30 . les radicaux aryle, arylalkyle et arylalkényle, dans lesquels les radicaux alkyle et alkényle linéaires ou ramifiés renferment au plus 6 atomes de carbone, ces

radicaux aryle, arylalkyle et arylalkényle, étant éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux choi-

35 sis parmi les atomes d'halogène, les radicaux hydroxyle, nitro, les radicaux alkyle, alkényle, haloalkyle, alcoxy et acyle renfermant au plus 6 atomes de carbone, le

radical amino éventuellement substitué par un ou deux radicaux alkyles identiques ou différents renfermant au plus 6 atomes de carbone et les radicaux carboxy libre, salifié ou estérifié,

- 5 ou bien d'une part R_6 et R_7 et d'autre part R_8 et R_9 forment respectivement avec l'atome d'azote auxquels ils sont liés un radical hétérocyclique, choisi parmi les radicaux imidazole, pyrrolyle, pyrrolinyle, pyrrolidinyle, pipéridinyle, pyrimidinyle, pyridazinyle, pipérazinyle, phénylpipérazinyle, 10 oxazolyle, morpholinyle et thiomorpholinyle, azépine, indoly-le, ces radicaux étant éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux identiques ou différents choisis parmi les atomes d'halogène, les radicaux hydroxyle, trifluorométhyle, alkyle et alcoxy, ces radicaux renfermant au plus 6 atomes de 15 carbone,

- ou bien R_8 et R_9 , identiques ou différents, représentent un acide aminé ou l'un de R_8 ou R_9 représente un radical carba-moy-le, alcoxycarbone ou benzyloxycarbone ou R_8 et R_9 forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont liés un 20 radical phthalimido ou succinimido,

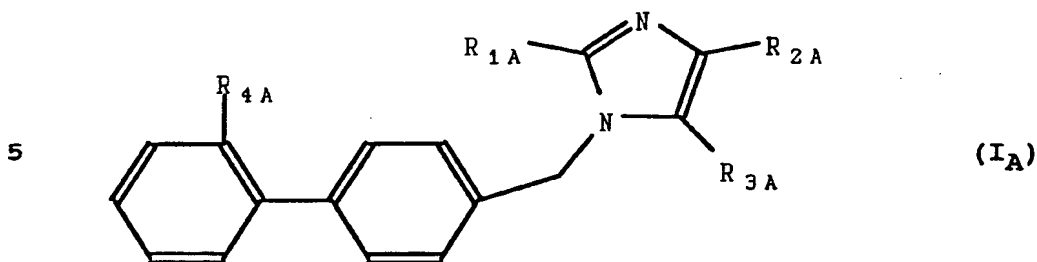
R_4 représente

- a) les radicaux $-(CH_2)_{m1}-COOR_{14}$, $-(CH_2)_{m1}-CONHR_{14}$,
 $-(CH_2)_{m1}-CN$, dans lesquels $m1$ représente un entier de 0 à 4,
 $-SO_2-NH-SO_2-R_{14}$, $-NH-SO_2-R_{14}$, $-PO_3R_{14}$, $-NH-SO_2-CF_3$ et
 25 R_{14}
 $-SO_2-N=C-N(CH_3)_2$, $-(CH_2)_{m1}-SO_3R_{14}$, $-CO-NH-OR_{14}$,
 $-CO-NH-NH-SO_2-CF_3$, $-CO-NH-SO_2-R_{14}$, $-CH_2SO_2NHCO-R_{14}$,
 $-CH_2-SO_2-NHR_{14}$, $-CH_2CONH-SO_2R_{14}$, $-NHSO_2NHCO-R_{14}$,
 30 $-NHCONHSO_2-R_{14}$, $NH-CH_2-SO_2-NHR_{14}$, $-CONHSO_2NR_{14}R_{15}$,
 $-SO_2NHCONR_{14}R_{15}$, $-SO_2N(R_{14})OR_{15}$, $-SO_2NHPO(R_{14})_2$,
 $-CONHPO(R_{14})_2$, $-SO_2NHCN$, $-SO_2NHCOR_{14}$, $SO_2-NHCO_2R_{14}$,
 $-SO_2NHSO_2NR_{14}R_{15}$, $-SO_2NHSO_2N(-CH_2-CH_2-)_2D$, $-NHSO_2NHSO_2R_{14}$,
 $-NHSO_2NHPO(R_{14})_2$, $-NR_{14}COCO_2H$, $-SO_2NHCO_2R_{14}$,
 35 $-SO_2-NH-CS-R_{14}$, $-SO_2-NH-CS-NH-R_{14}$,
 avec D représente un atome d'oxygène ou de soufre,
 b) le radical $-SO_2-W-R_{14}$ dans lequel W représente le radical
 $-NR_{15}-$, $-NH-CO-$, $-NH-CO-O-$, $-N=CH-N-R_{15}-$ ou $-NH-CO-NR_{15}-$,

radical dans lequel ou bien R_{14} et R_{15} identiques ou différents, sont choisis parmi l'atome d'hydrogène, le radical alkyle ou alkényle linéaire ou ramifié, renfermant au plus 8 atomes de carbone, cycloalkyle renfermant au plus 6 atomes de carbone et aryle, les radicaux alkyle, alkényle, cycloalkyle et aryle, étant éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les atomes d'halogène, les radicaux hydroxyle, alcoxy renfermant au plus 4 atomes de carbone, nitro, cyano, amino, mono et dialkylamino, carboxy libre, salifié ou estérifié, haloalkyle, alkylthio, haloalkylthio, haloalcoxy, carbamoyle, acyle, acyloxy, cycloalkyle, cycloalkényle, aryle, phénylthio, pyridyle, tétrazolyle, thiényle, nitropyridyle, pyrimidyle, diazole, pipéridinyle, alkylpipéridinyle, thiazole, alkylthiazole, tétrahydrofuranyle et méthyltétrahydrofuranyle éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les atomes d'halogène et le radical hydroxyle ou alcoyle renfermant au plus 4 atomes de carbone ;

ou bien R_{14} et R_{15} forment avec l'atome d'azote auquel ils sont liés un radical choisi parmi les radicaux pyrrolyle, pyrrolinyle, pyrrolidinyle, pipérazinyle, alkylpipérazinyle, phénylpipérazinyle, morpholinyle et indolinyle, étant entendu que les radicaux alkyle dans les produits de formule (I) sont éventuellement interrompus par un ou plusieurs hétéroatomes choisis parmi les atomes d'oxygène, soufre et azote et les atomes de soufre dans les produits de formule (I) peuvent éventuellement être oxydés sous forme de sulfone ou de sulfoxyde, lesdits produits de formule (I) étant sous toutes les formes isomères racémiques, énantiomères et diastéréoisomères possibles ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales et organiques desdits produits de formule (I).

2.- Utilisation telle que définie à la revendication 1, des produits de formule (I) telle que définie à la revendication 1 et répondant à la formule (I_A) :



dans laquelle R_{1A} représente un radical alkyle ou alkylthio
 10 linéaire ou ramifié, renfermant au plus 6 atomes de carbone,
 R_{2A} représente

a) les radicaux $-S-R_A$ et $-C-COOH$ dans lesquels R_A représente

15

R_A

un radical alkyle ou alkényle, linéaire ou ramifié, renfer-
 mant au plus 8 atomes de carbone, cycloalkyle ou phényle, ces
 radicaux étant éventuellement substitués par un ou plusieurs
 radicaux choisis parmi les atomes d'halogènes et plus parti-
 20 culièrement le fluor,

b) un atome d'halogène,

c) un radical $-C-Z$ dans lequel Z représente un radical



25 carboxy libre, salifié ou estérifié.

R_{3A} représente

- un radical carboxy libre, salifié, estérifié ou amidifié,
 - un radical formyle et acétyl éventuellement substitué par
 un radical phényle, benzyle, phénéthyle ou tétrazolyle,

30 - un atome d'halogène,

- un radical alkyle, alkényle ou alkylthio linéaire ou rami-
 fié, renfermant au plus 8 atomes de carbone, éventuellement
 substitué par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les
 radicaux hydroxyle, alcoxy, acyle, phényle, carboxy libre,
 35 salifié, estérifié ou amidifié, carbamoyl et amino éventuel-
 lement substitués sur l'atome d'azote par un ou deux radicaux
 choisis parmi les radicaux alkyle renfermant au plus 6 atomes
 de carbone, acyle, alkylsulfonyl, phénylsulfonyl, phényle,

phénylalkyle, ces radicaux étant éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les atomes d'halogène, le radical hydroxyle et les radicaux alcoxy linéaire ou ramifié renfermant au plus 4 atomes de carbone,

- 5 R_{4A} représente $SO_2-W_A-R_{16A}$, dans lequel W_A représente le radical $-NH-$, $NH-CO-$, $-NH-CO-O-$, $N=CH-N-R_{17A}$ ou $-NH-CO-NH-$

et R_{16A} et R_{17A} représentent un atome d'hydrogène, un radical alkyle ou alkényle, linéaire ou ramifié renfermant au plus 4
10 atomes de carbone, ou un radical aryle, ces radicaux étant éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les atomes d'halogène, les radicaux hydroxyle, alcoxy renfermant au plus 4 atomes de carbone, nitro, cyano, amino, mono et dialkylamino, carboxy libre, salifié ou estérifié, cyclohexyle, cyclohexényle, pyridyle, thiényle et
15 phényle, ces radicaux étant éventuellement substitués par un atome d'halogène ou un radical hydroxyle ou alcoxy renfermant au plus 4 atomes de carbone, étant entendu que les atomes de soufre dans les produits de formule (I_A) peuvent éventuelle-
20 ment être oxydés sous forme de sulfone ou de sulfoxyde, lesdits produits de formule (I_A) étant sous toutes les formes isomères racémiques, énantiomères et diastéréoisomères possibles ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et organiques
25 desdits produits de formule (I_A) .

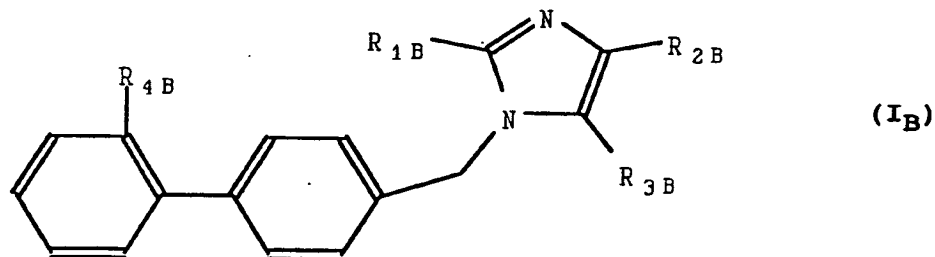
3.- Utilisation telle que définie à la revendication 1, des produits de formule (I) suivants :

- Acide 2-butyl 1-[(2'-((((cyclohexylméthyl) amino) carbonyl) amino) sulfonyl) (1,1'-biphényle) 4-yl) méthyle] 4-
30 (méthylthio) 1H-imidazole 5-carboxylique,
- Acide 2-butyl 4-(méthylthio) 1-[(2'-((((phénylméthyle) amino) carbonyl) amino) sulfonyl) (1,1'-biphényle) 4-yl) méthyle] 1H-imidazole 5-carboxylique,
- Acide 2-butyl 4-(méthylthio) 1-[(2'-((((1-β-phénylpropyle) amino) carbonyl) amino) sulfonyl) (1,1'-biphényle) 4-yl) méthyle] 1H-imidazole 5-carboxylique,
35
- Acide 2-butyl 4-(méthylthio) 1-[(2'-((((1-(4-phénylbutyle) amino) carbonyl) amino) sulfonyl) (1,1'-biphényle) 4-yl)

- méthyl] 1H-imidazole 5-carboxylique,
 - Acide 2-butyl 1-[(2'-((((4-méthoxy) phénylméthyl) amino) carbonyl) amino) sulfonyl) (1,1'-biphényl) 4-yl) méthyl] 4-méthylthio 1H-imidazole 5-carboxylique,
 5 - Acide 2-butyl 1-[(2'-((((4-fluoro) phénylméthyl) amino) carbonyl) amino) sulfonyl) (1,1'-biphényl) 4-yl) méthyl] 4-méthylthio 1H-imidazole 5-carboxylique,
 - Acide 2-butyl 1-[(2'-((((1-(1-carboxy 2-phényl) éthyl) amino) carbonyl) amino) sulfonyl) (1,1'-biphényl) 4-yl) méthyl] 4-méthylthio 1H-imidazole 5-carboxylique,
 10 - Acide 2-butyl 4-(méthylthio) 1-[(2'-((((2-thiényl) méthoxycarbonyl) amino) sulfonyl) (1,1'-biphényl) 4-yl) méthyl] 1H-imidazole 5-carboxylique,
 - Acide 2-butyl 4-(méthylthio) 1-[(2'-((((3-thiényl) méthoxycarbonyl) amino) sulfonyl) (1,1'-biphényl) 4-yl) méthyl] 1H-imidazole 5-carboxylique,
 15 - Acide 2-butyl 1-[(2'-((((cyclohexen 4-yl) méthoxycarbonyl) amino) sulfonyl) (1,1'-biphényl) 4-yl) méthyl] 4-méthylthio 1H-imidazole 5-carboxylique,
 20 - Acide 2-butyl 1-[(2'-((((cyclohexyl) méthoxycarbonyl) amino) sulfonyl) (1,1'-biphényl) 4-yl) méthyl] 4-méthylthio 1H-imidazole 5-carboxylique,
 - Acide 2-butyl 4-(méthylthio) 1-[(2'-((((phénylméthoxycarbonyl) amino) sulfonyl) (1,1'-biphényl) 4-yl) méthyl] 1H-imidazole 5-carboxylique,
 25 - ((4'-((2-butyl 5-formyl 4-méthoxy 1H-imidazol 1-yl) méthyl) (1,1'-biphényl) 2-yl) sulfonyl) carbamate de (phénylméthyle).
 4.- Produits de formule (I_B) :

30

35



dans laquelle

R_{1B} représente un radical alkyle, linéaire ou ramifié

renfermant au plus 4 atomes de carbone,

R_{2B} représente un radical alkylthio, linéaire ou ramifié renfermant au plus 4 atomes de carbone, éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes de fluor,

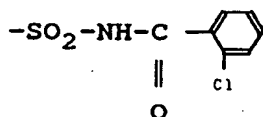
5 R_{3B} représente

- un radical carboxy libre, salifié, estérifié ou amidifié,
- un radical acyle, carbamoyle,
- un radical alkyle et alkényle renfermant au plus 6 atomes de carbone substitués par un ou plusieurs radicaux choisis

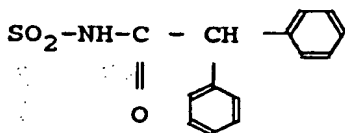
10 parmi les atomes d'halogène, les radicaux hydroxyle, alcoxy, carboxy, libre, salifié, estérifié ou amidifié, phényle et carbamoyle, éventuellement substitué par un radical phényle ou benzyle,

R_{4B} représente le radical $-SO_2-NH_2$, $-SO_2-N=CH-N(CH_3)_2$,

15

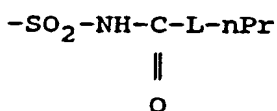


20

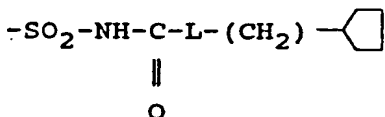


$-SO_2-NH-CO_2Et$, $-SO_2-NH-CO_2Pr$, $-SO_2-NH-CO_2Bu$, $-SO_2-NH-CO_2H$,

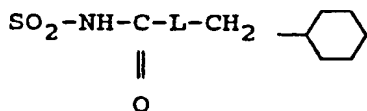
25

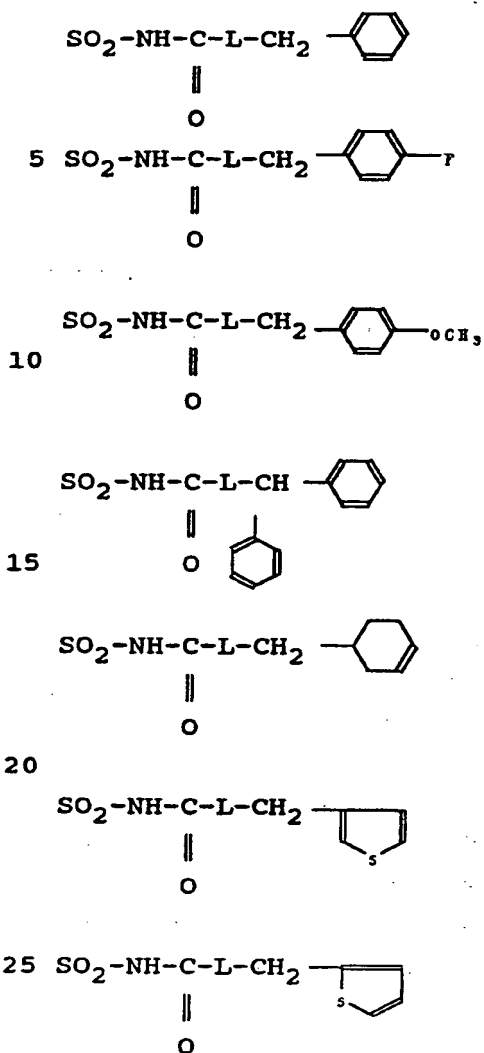


30



35





avec L représente -O- ou -NH- ,

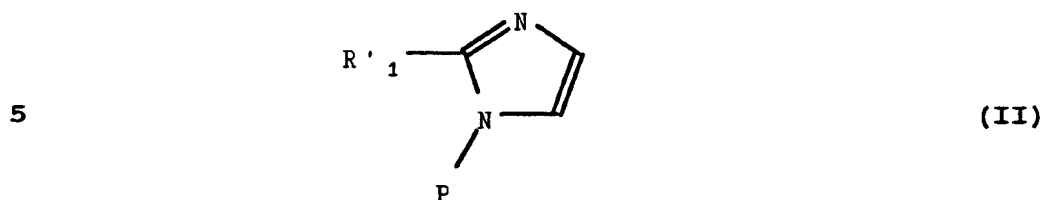
étant entendu que les atomes de soufre dans les produits de
 30 formule (I_B) peuvent éventuellement être oxydés sous forme de
 sulfone ou de sulfoxyde, lesdits produits de formule (I_B)
 étant sous toutes les formes isomères racémiques, énantiomè-
 res et diastéréoisomères possibles ainsi que les sels d'addi-
 tion avec les acides minéraux et organiques ou avec les bases
 35 minérales et organiques desdits produits de formule (I_B).

5.- Les produits de formule (I_B) telle que définie à la revendication 1, répondant aux formules suivantes :

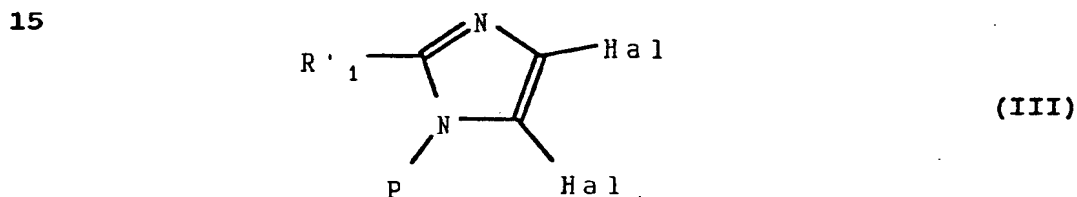
- Acide 2-butyl α-hydroxy α-méthyl 4-(méthylthio) 1-[(2'-

- (((phénylméthoxy) carbonyl) amino) sulfonyl) (1,1'-biphényl) 4-yl) méthyl] 1H-imidazole 5-acétique,
 - Acide 2-butyl α -hydroxy α -méthyl 4-(méthylthio) 1-[(2'-(((propylamino) carbonyl) amino) sulfonyl) (1,1'-biphényl) 5 4-yl) méthyl] 1H-imidazole 5-acétique,
 - Acide 2-butyl α -hydroxy α -méthyl 4-(méthylthio) 1-[(2'-(((phénylméthyl) amino) carbonyl) amino) sulfonyl) (1,1'-biphényl) 4-yl) méthyl] 1H-imidazole 5-acétique,
 - Acide 2-butyl 1-[(2'-((((cyclohexylméthyl) amino) carbo- 10 nyl) amino) sulfonyl) (1,1'-biphényl) 4-yl) méthyl] α -hydroxy α -méthyl 4-(méthylthio) 1H-imidazole 5-acétique,
 - Acide 1-[(2'-((((phénylméthyl) amino) sulfonyl) (1,1'-biphényl) 4-yl) méthyl] α -hydroxy 4-(méthylthio) 2-propyl 1H-imidazole 5-acétique,
 15 - 1-[(2'-((((cyclohexylméthyl) amino) carbonyl) amino) sulfonyl) (1,1'-biphényl) 4-yl) méthyl] 4-(méthylthio) 2-propyl 1H-imidazole 5-carboxylate de sodium,
 - Acide 4-(méthylthio) 1-[(2'-((((phénylméthyl) amino) carbonyl) amino) sulfonyl) (1,1'-biphényl) 4-yl) méthyl] 2- 20 propyl 1H-imidazole 5-carboxylique,
 - α -butyl α -hydroxy 4-(méthylthio) 1-[(2'-((((phénylméthyl) amino) carbonyl) amino) sulfonyl) (1,1'-biphényl) 4-yl) méthyl] 2-propyl 1H-imidazole 5-acétate de sodium,
 - Acide α -hydroxy 4-(méthylthio) α -phényl 1-[(2'-((((phényl- 25 méthyl) amino) carbonyl) amino) sulfonyl) (1,1'-biphényl) 4-yl) méthyl] 2-propyl 1H-imidazole 5-acétique,
 - Acide 1-[(2'-((((cyclohexylméthyl) amino) carbonyl) amino) sulfonyl) (1,1'-biphényl) 4-yl) méthyl] 4-(difluorométhyl) thio) 2-propyl 1H-imidazole 5-carboxylique,
 30 - Acide 4-((difluorométhyl) thio) 1-[(2'-((((phénylméthyl) amino) carbonyl) amino) sulfonyl) (1,1'-biphényl) 4-yl) méthyl] 2-propyl 1H-imidazole 5-carboxylique,
 - Acide 4-((difluorométhyl) thio) 2-propyl 1-[(2'-((((2-thiénylméthyl) amino) carbonyl) amino) sulfonyl) (1,1'- 35 biphényl) 4-yl) méthyl] 1H-imidazole 5-carboxylique.
- 6.- Procédé de préparation des produits de formule (I), telle que définie aux revendications 1 et 4, caractérisé en ce que :

soit l'on soumet un composé de formule (II):

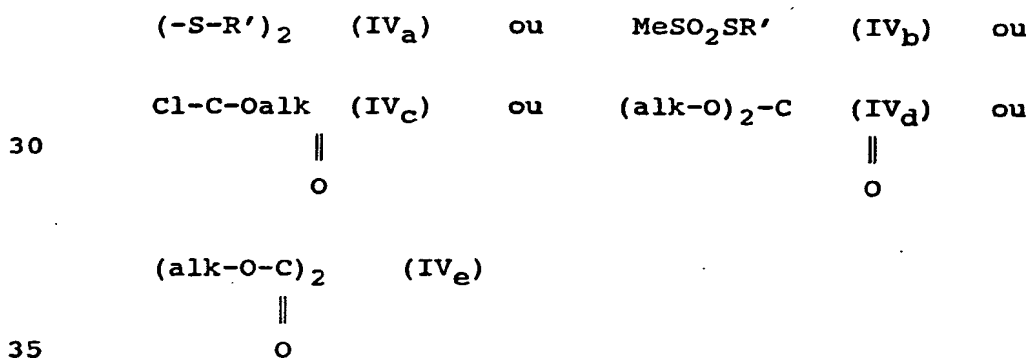


dans laquelle R'₁ a la signification indiquée ci-dessus pour R₁, dans laquelle les éventuelles fonctions réactives sont éventuellement protégées par des groupements protecteurs et P représente un groupement protecteur de l'atome d'azote, à une réaction d'halogénéation pour obtenir un composé de formule (III) :



20 dans laquelle R'_1 et P ont les significations indiquées ci-dessus et Hal représente un atome d'halogène, que l'on soumet à une réaction d'échange halogène-métal sur l'un des atomes d'halogène puis à une réaction avec un composé de formule

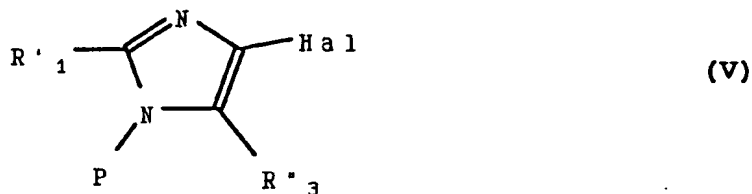
25 (IV_a) , (IV_b) , (IV_c) , (IV_d) ou (IV_e) :



dans lesquelles R' a la signification indiquée ci-dessus pour R, dans laquelle les éventuelles fonctions réactives sont éventuellement protégées par des groupements protecteurs, et

alk représente un radical alkyle renfermant au plus 4 atomes de carbone,
pour obtenir le composé de formule (V) :

5

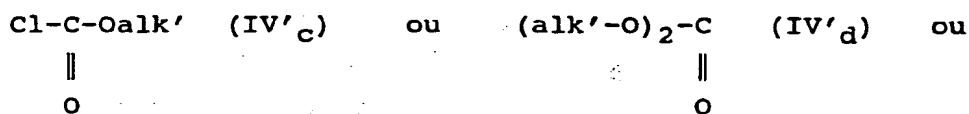


10 dans laquelle R'_1 , P et Hal ont les significations indiquées ci-dessus et R''_3 représente S-R' ou K-O-alk tels que définis ci-dessus avec K représente le radical -C- ou -C-C-,

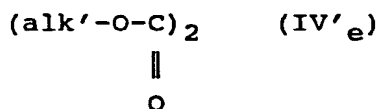


15 composé de formule (V) que l'on peut soumettre à une réaction d'échange halogène-métal sur l'atome d'halogène puis à une réaction avec un composé de formule (IV'a), (IV'b), (IV'c), (IV'd) ou (IV'e) :

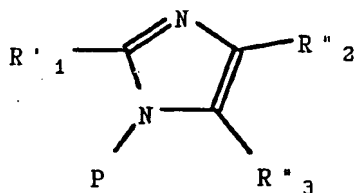
20 $(-S-R'')_2$ (IV'a) ou $\text{MeSO}_2\text{SR}''$ (IV'b)



25

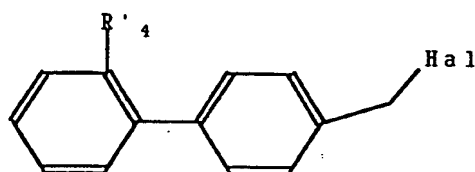


30 dans lesquelles R'' identique ou différent de R' a la signification indiquée ci-dessus pour R, dans lesquelles les éventuelles fonctions réactives sont éventuellement protégées par des groupements protecteurs et alk' identique ou différent de alk, représente un radical alkyle renfermant au plus 4 atomes
35 de carbone, pour obtenir le composé de formule (VII) :



(VII)

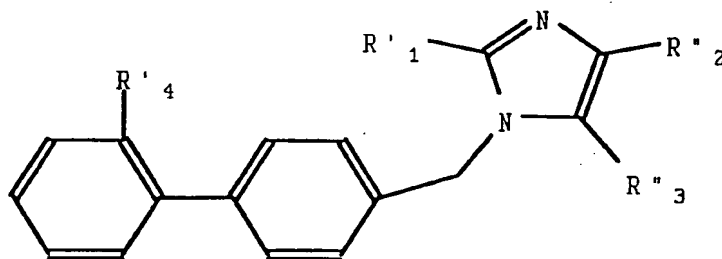
5 dans laquelle R'1 et P ont les significations indiquées ci-dessus, et R''2 et R''3 identiques ou différents représentent -S-R', -S-R'', -K-Oalk ou -K-Oalk' tels que définis ci-dessus
 10 dans lesquelles R', R'', alk, alk' et K ont les significations indiquées ci-dessus,
 produit de formule (VII) dont on libère la fonction amine bloquée par P tel que défini ci-dessus, puis fait réagir avec un composé de formule (VIII) :



(VIII)

20

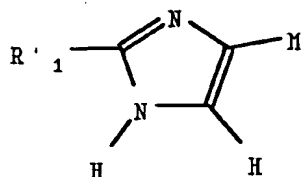
dans laquelle R'4 a la signification indiquée ci-dessus pour R4, dans laquelle les éventuelles fonctions réactives sont éventuellement protégées par des groupements protecteurs et Hal représente un atome d'halogène pour obtenir un produit de
 25 formule (I1) :



(I1)

30

dans laquelle R'1, R''2, R''3 et R'4 ont les significations
 35 indiquées ci-dessus,
 soit l'on soumet un composé de formule (IX) :



(IX)

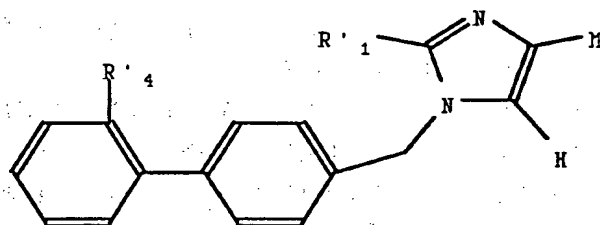
5

dans laquelle R'_1 a la signification indiquée ci-dessus et M représente un atome d'hydrogène ou le radical R'_2 qui a la signification indiquée ci-dessus pour R_2 , dans laquelle les éventuelles fonctions réactives sont éventuellement protégées

10 par des groupements protecteurs,

à une réaction avec le composé de formule (VIII) telle que définie ci-dessus, pour obtenir un produit de formule (X) :

15

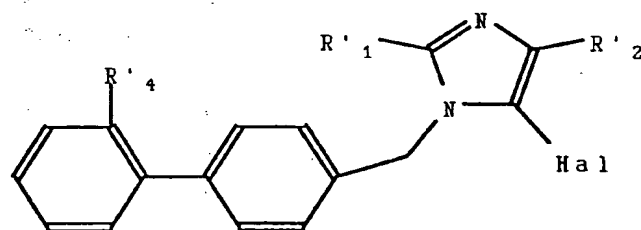


(X)

20 dans laquelle R'_1 , M et R'_4 ont les significations indiquées ci-dessus,

produits de formule (X) que lorsque M représente R'_2 tel que défini ci-dessus, l'on soumet à une réaction d'halogénéation pour obtenir le produit de formule (XI) :

25

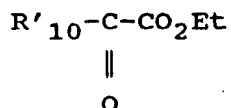


(XI)

30

dans laquelle R'_1 , R'_2 , R'_4 et Hal ont les significations indiquées ci-dessus, que l'on soumet à une réaction d'échange halogène-métal puis à une réaction avec un composé de formule

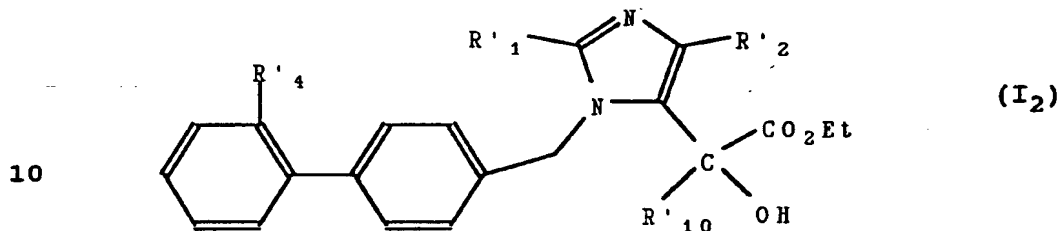
35 (XII) :



(XII)

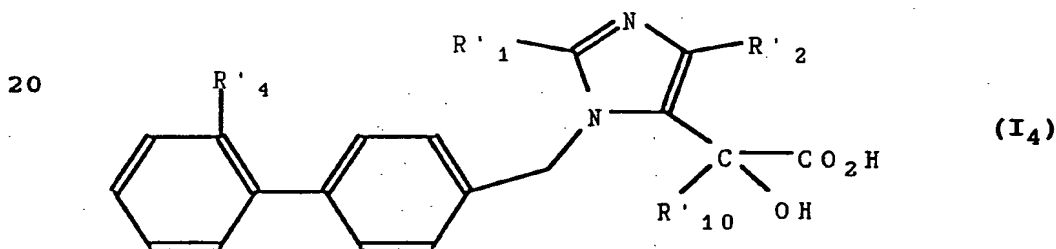
dans laquelle R'_{10} a la signification indiquée ci-dessus pour R_{10} , dans laquelle les éventuelles fonctions réactives sont éventuellement protégées par des groupements protecteurs, pour obtenir un produit de formule (I₂) :

5



dans laquelle R'_1 , R'_2 , R'_4 et R'_{10} ont les significations indiquées ci-dessus,

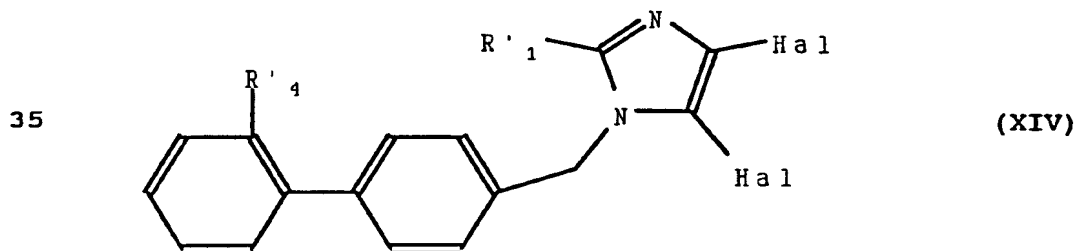
15 ou bien l'on soumet le produit de formule (I₂) à une réaction de saponification pour obtenir le produit de formule (I₄) :



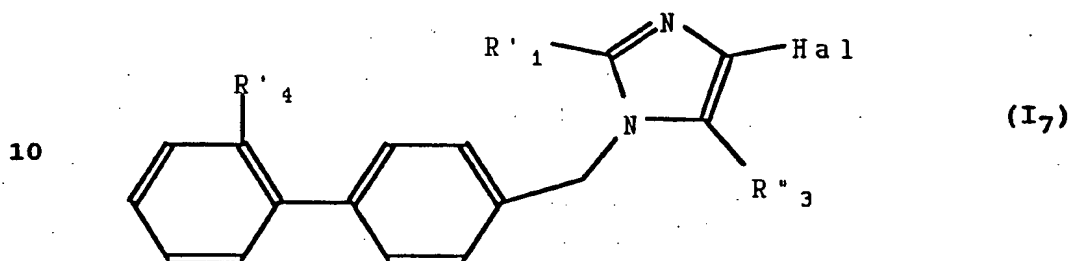
25

dans laquelle R'_1 , R'_2 , R'_4 et R'_{10} ont les significations indiquées ci-dessus, produit de formule (X) que lorsque M représente un atome d'hydrogène, l'on peut soumettre à une réaction d'halogé-

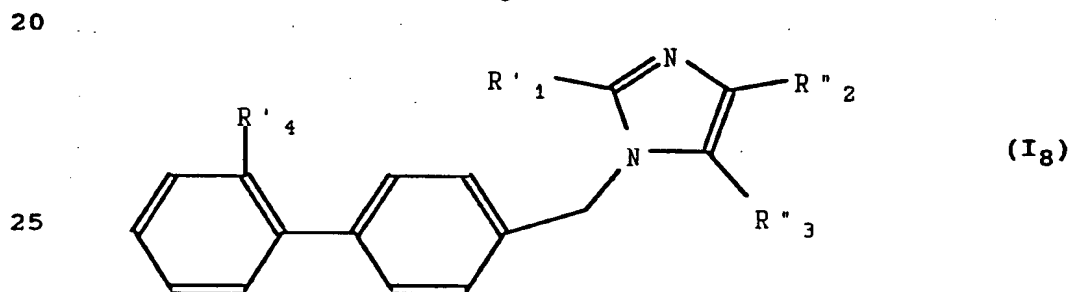
30 nation pour obtenir le produit de formule (XIV) :



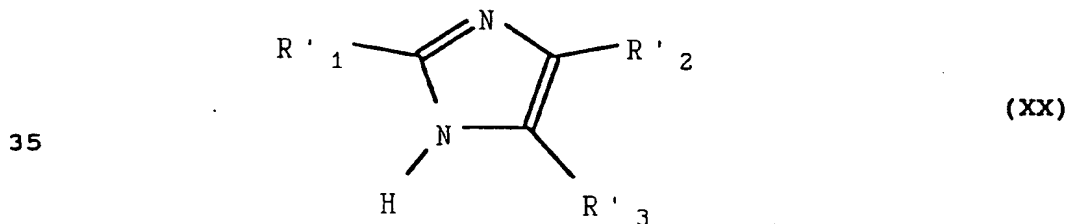
dans laquelle R'_1 , R'_4 et Hal ont les significations indiquées ci-dessus, que l'on peut soumettre à une réaction d'échange halogène métal puis à l'action d'un composé de formule (IV_a), (IV_b), (IV_c), (IV_d) ou (IV_e) telle que définie 5 ci-dessus pour obtenir le produit de formule (I₇) :



dans laquelle R'_1 , R'_4 , Hal et R''_3 ont les significations 15 indiquées ci-dessus, produit de formule (I₇) que l'on peut soumettre à une réaction d'échange halogène métal puis à l'action d'un composé de formule (IV'_a), (IV'_b), (IV'_c), (IV'_d) ou (IV'_e), telle que définie ci-dessus, pour obtenir un produit de formule (I₈) :

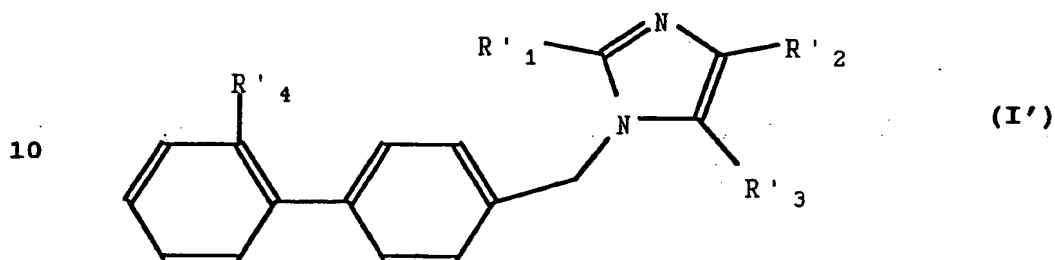


dans laquelle R'_1 , R'_4 , R''_2 et R''_3 ont les significations indiquées ci-dessus, 30 soit l'on soumet un composé de formule (XX) :



dans laquelle R'_1 et R'_2 ont les significations indiquées

ci-dessus et R'_3 a la signification indiquée ci-dessus pour R_3 dans laquelle les éventuelles fonctions réactives sont éventuellement protégées par des groupements protecteurs, à une réaction avec le composé de formule (VIII) telle que
 5 définie ci-dessus, pour obtenir un produit de formule (I') :

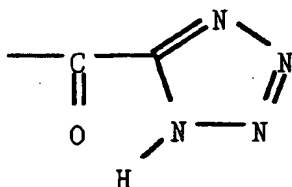


dans laquelle R'_1 , R'_2 , R'_3 et R'_4 ont les significations
 15 indiquées ci-dessus,
 produits de formules (I₁), (I₂), (I₃), (I₄), (I₅), (I₆),
 (I₇), (I₈) et (I') qui peuvent être des produits de formule
 (I), l'on peut soumettre, si désiré et si nécessaire, à l'une
 20 ou plusieurs des réactions de transformations suivantes, dans
 un ordre quelconque :

- a) estérification de fonction acide,
- b) saponification de fonction ester en fonction acide,
- c) transformation de fonction ester en fonction acyle,
- 25 d) transformation de la fonction cyano en fonction acide,
- e) transformation de fonction acide en fonction amide, puis
 éventuellement en fonction thioamide,
- f) réduction de la fonction carboxy en fonction alcool,
- g) transformation de fonction alcoxy en fonction hydroxyle,
- 30 ou encore de fonction hydroxyle en fonction alcoxy,
- h) oxydation de fonction alcool en fonction aldéhyde, acide
 ou cétone,
- i) transformation du radical formyle en radical carbamoyle,
- j) transformation du radical carbamoyle en radical nitrile,
- 35 k) transformation de radical nitrile en tétrazolye,
- l) oxydation de groupement alkylthio ou arylthio en sulfoxyde
 ou sulfone correspondant,
- m) transformation de fonction sulfure, sulfoxyde ou sulfone

- en fonction sulfoximine correspondante,
 n) transformation de fonction oxo en fonction thioxo,
 o) déshydratation d'un radical hydroxylalkyle en radical
 alkényle,
 5 p) transformation de fonction acide en fonction

10



- q) transformation de la fonction β -céto-sulfoxyde en fonction
 α -céto thio ester,
 r) transformation d'un carbamate en urée et notamment d'un
 15 sulfonylcarbamate en sulfonylurée,
 s) élimination des groupements protecteurs que peuvent porter
 les fonctions réactives protégées,
 t) salification par un acide minéral ou organique ou par une
 base pour obtenir le sel correspondant,
 20 u) dédoublement des formes racémiques en produits dédoublés,
 lesdits produits de formule (I) ainsi obtenus étant sous
 toutes les formes isomères possibles racémiques, énantiomères
 et diastéréoisomères.

7.- A titre de médicaments, les produits tels que définis
 25 par la formule (I_B) de la revendication 4, lesdits produits
 de formule (I_B) étant sous toutes les formes isomères
 possibles racémiques, énantiomères et diastéréoisomères,
 ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et
 organiques ou avec les bases minérales et organiques
 30 pharmaceutiquement acceptables desdits produits de formule
 (I_B).

8.- A titre de médicaments, les produits de formule (I_B)
 tels que définis à la revendication 5, ainsi que les sels
 d'addition avec les acides minéraux et organiques ou avec les
 35 bases minérales et organiques pharmaceutiquement acceptables
 desdits produits de formule (I_B).

9.- Les compositions pharmaceutiques contenant à titre de
 principe actif, l'un au moins des médicaments tels que défi-

nis aux revendications 4 et 5.

10.- Utilisation des produits de formule (I_B) telle que définie à la revendication 4, pour la préparation de compositions pharmaceutiques destinées au traitement d'affections résultant d'une stimulation anormale aux récepteurs AT₁ et/ou AT₂ de l'Angiotensine II.

11.- Utilisation des produits de formules (I), (I_A) et (I_B) telles que définies aux revendications 1 à 5, pour la préparation de compositions pharmaceutiques destinées au traitement de l'hypertension artérielle, de l'insuffisance cardiaque et des resténoses post-angioplastie.

12.- Utilisation des produits de formules (I), (I_A) et (I_B) telles que définies aux revendications 1 à 5, pour la préparation de compositions pharmaceutiques destinées au traitement de l'insuffisance rénale.

13.- Utilisation des produits de formules (I), (I_A) et (I_B) telles que définies aux revendications 1 à 5, pour la préparation de compositions pharmaceutiques destinées au traitement et à la prévention des désordres cardiovasculaires associés au diabète.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Intern. Application No

PCT/FR 95/00228

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 6 C07D233/84 C07D233/68 C07D233/90 A61K31/415

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 6 C07D A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP,A,0 560 177 (HOECHST A.G.) 15 September 1993 see examples 1g,3,4,5e,7,22-25	4,7
X	EP,A,0 577 023 (HOECHST A.G.) 5 January 1994 see example 1	4,7
X	EP,A,0 577 025 (HOECHST A.G.) 5 January 1994 see example 3	4,7
X	EP,A,0 503 162 (HOECHST A.G.) 16 September 1992 cited in the application see examples 56e,57a,60,73,80,86,88,90,91, 93,94,159,160,163,164,168,173,182,183 --- -/--	4,7

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- * "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- * "E" earlier document but published on or after the international filing date
- * "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- * "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- * "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

* "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

* "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

* "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

* "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

9 June 1995

Date of mailing of the international search report

26.06.95

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentsaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Frelon, D

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Intern. Appl. Application No
PCT/FR 95/00228

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP,A,0 465 368 (ROUSSEL-UCLAF) 8 January 1992 cited in the application see page 23, line 5-7; claims 10-12 ---	4,7
X	EP,A,0 505 098 (MERCK & CO. INC.) 23 September 1992 see claim 5 ---	11
X	EP,A,0 479 479 (MERCK & CO., INC.) 8 April 1992 see claim 7 ---	11
X	EP,A,0 324 377 (E.I. DU PONT DE NEMOURS AND CO.) 19 July 1989 see claims 7-9 ---	11,12
X,P	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 120, no. 17, 25 April 1994, Columbus, Ohio, US; abstract no. 207919y, see abstract & BIOORG. MED. CHEM. LETT., vol.4, no.1, 1994 pages 69 - 74 E.M. NAYLOR AND AL. & CHEM. ABS. REGISTRY HANDBOOK SUPPL. 1994 (STN DATABASE) voir RN: 154121-92-3, 154121-93-4, 154121-96-7, 154121-97-8, 154121-98-9, 154121-99-0 ---	4,7
A	WO,A,92 05784 (WARNER-LAMBERT CO.) 16 April 1992 see the whole document ---	1,7,11
A	EP,A,0 409 332 (MERCK & CO., INC.) 23 January 1991 see claim 5; examples 55-76 ---	1,7,11
A,P	WO,A,94 28896 (THE DU PONT MERCK PHARMACEUTICAL CO.) 22 December 1994 see page 224 -----	1,7,11

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/FR 95/00228

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
Claims for which a complete search has not been carried out:
1-3, 6, 11-13.
See appended sheet ./.

3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of Item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.

2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.

3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Intern. Application No
PCT/FR 95/00228

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)		Publication date
EP-A-0560177	15-09-93	AU-B-	3401193	09-09-93
		CN-A-	1076192	15-09-93
		JP-A-	6009572	18-01-94
		NZ-A-	247059	28-03-95

EP-A-0577023	05-01-94	AU-B-	4163693	06-01-94
		JP-A-	6080629	22-03-94
		NO-A-	932391	03-01-94

EP-A-0577025	05-01-94	AU-B-	4163793	06-01-94
		JP-A-	6179629	28-06-94
		NO-A-	932390	03-01-94

EP-A-0503162	16-09-92	AU-B-	653760	13-10-94
		AU-A-	9011091	09-07-92
		CA-A-	2058198	05-07-92
		CN-A-	1066844	09-12-92
		JP-A-	4308587	30-10-92
		NZ-A-	241169	27-01-95

EP-A-0465368	08-01-92	FR-A-	2664271	10-01-92
		FR-A-	2675503	23-10-92
		AU-B-	653160	22-09-94
		AU-A-	8016391	09-01-92
		CA-A-	2046265	06-01-92
		CN-A-	1058775	19-02-92
		JP-A-	4230369	19-08-92
		QA-A-	9506	15-11-92
		US-A-	5412101	02-05-95

EP-A-0505098	23-09-92	JP-A-	5097813	20-04-93
		US-A-	5236928	17-08-93

EP-A-0479479	08-04-92	US-A-	5126342	30-06-92
		CA-A-	2052517	02-04-92
		JP-A-	4305567	28-10-92

EP-A-0324377	19-07-89	AU-A-	2777189	13-07-89
		JP-B-	7025738	22-03-95
		JP-T-	3501020	07-03-91

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

information on patent family members

Inter. nal Application No

PCT/FR 95/00228

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP-A-0324377		NO-B- 177265	08-05-95
		SU-A- 1814646	07-05-93
		RU-C- 2017733	15-08-94
		WO-A- 8906233	13-07-89
		US-A- 5138069	11-08-92
		US-A- 5128355	07-07-92
		US-A- 5153197	06-10-92
		US-A- 5155118	13-10-92
		US-A- 5210079	11-05-93
		US-A- 5354867	11-10-94
WO-A-9205784	16-04-92	CA-A- 2093125	03-04-92
		EP-A- 0551432	21-07-93
		JP-T- 6502168	10-03-94
		US-A- 5338744	16-08-94
EP-A-0409332	23-01-91	CA-A- 2021255	20-01-91
		JP-A- 3128365	31-05-91
		US-A- 5336778	09-08-94
WO-A-9428896	22-12-94	US-A- 5395844	07-03-95
		AU-B- 7201694	03-01-95

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Dern. Internationale No
PCT/FR 95/00228

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE CIB 6 C07D233/84 C07D233/68 C07D233/90 A61K31/415		
Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB		
B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement) CIB 6 C07D A61K		
Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche		
Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si cela est réalisable, termes de recherche utilisés)		
C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	EP,A,0 560 177 (HOECHST A.G.) 15 Septembre 1993 voir exemples 1g,3,4,5e,7,22-25 ---	4,7
X	EP,A,0 577 023 (HOECHST A.G.) 5 Janvier 1994 voir exemple 1 ---	4,7
X	EP,A,0 577 025 (HOECHST A.G.) 5 Janvier 1994 voir exemple 3 ---	4,7
X	EP,A,0 503 162 (HOECHST A.G.) 16 Septembre 1992 cité dans la demande voir exemples 56e,57a,60,73,80,86,88,90,91,93,94,159,160,163,164,168,173,182,183 --- -/--	4,7
<div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <input checked="" type="checkbox"/> Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents <input checked="" type="checkbox"/> Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe </div>		
* Catégories spéciales de documents cités:		
<div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div style="width: 48%;"> <p>"A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent</p> <p>"E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date</p> <p>"L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)</p> <p>"O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens</p> <p>"P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée</p> </div> <div style="width: 48%;"> <p>"T" document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention</p> <p>"X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément</p> <p>"Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier</p> <p>"&" document qui fait partie de la même famille de brevets</p> </div> </div>		
Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée <div style="text-align: center; font-weight: bold;">9 Juin 1995</div>		Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale <div style="text-align: center; font-weight: bold;">26.06.95</div>
Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tél. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax (+31-70) 340-3016		Fonctionnaire autorisé <div style="text-align: center; font-weight: bold;">Frelon, D</div>

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	EP,A,0 465 368 (ROUSSEL-UCLAF) 8 Janvier 1992 cité dans la demande voir page 23, ligne 5-7; revendications 10-12	4,7
X	EP,A,0 505 098 (MERCK & CO. INC.) 23 Septembre 1992 voir revendication 5	11
X	EP,A,0 479 479 (MERCK & CO., INC.) 8 Avril 1992 voir revendication 7	11
X	EP,A,0 324 377 (E.I. DU PONT DE NEMOURS AND CO.) 19 Juillet 1989 voir revendications 7-9	11,12
X,P	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 120, no. 17, 25 Avril 1994, Columbus, Ohio, US; abstract no. 207919y, voir abrégé & BIOORG. MED. CHEM. LETT., vol.4, no.1, 1994 pages 69 - 74 E.M. NAYLOR AND AL. & CHEM. ABS. REGISTRY HANDBOOK SUPPL. 1994 (STN DATABASE) voir RN: 154121-92-3, 154121-93-4, 154121-96-7, 154121-97-8, 154121-98-9, 154121-99-0	4,7
A	WO,A,92 05784 (WARNER-LAMBERT CO.) 16 Avril 1992 voir le document en entier	1,7,11
A	EP,A,0 409 332 (MERCK & CO., INC.) 23 Janvier 1991 voir revendication 5; exemples 55-76	1,7,11
A,P	WO,A,94 28896 (THE DU PONT MERCK PHARMACEUTICAL CO.) 22 Décembre 1994 voir page 224	1,7,11

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale n°

PCT/FR95/00228

Cadre I Observations - lorsqu'il a été estimé que certaines revendications ne pouvaient pas faire l'objet d'une recherche (suite du point 1 de la première feuille)

Conformément à l'article 17.2)a), certaines revendications n'ont pas fait l'objet d'une recherche pour les motifs suivants:

1. ☐ Les revendications n°
se rapportent à un objet à l'égard duquel l'administration n'est pas tenue de procéder à la recherche, à savoir:

2. ☐ Les revendications n°
se rapportent à des parties de la demande internationale qui ne remplissent pas suffisamment les conditions prescrites pour qu'une recherche significative puisse être effectuée, en particulier:
Revendications ayant fait l'objet de recherches incomplètes: 1-3, 6, 11-13

Voir feuille ci-joint ./.

3. ☐ Les revendications n°
sont des revendications dépendantes et ne sont pas rédigées conformément aux dispositions de la deuxième et de la troisième phrases de la règle 6.4.a).

Cadre II Observations - lorsqu'il y a absence d'unité de l'invention (suite du point 2 de la première feuille)

L'administration chargée de la recherche internationale a trouvé plusieurs inventions dans la demande internationale, à savoir:

1. ☐ Comme toutes les taxes additionnelles ont été payées dans les délais par le déposant, le présent rapport de recherche internationale porte sur toutes les revendications pouvant faire l'objet d'une recherche.

2. ☐ Comme toutes les recherches portant sur les revendications qui s'y prêtaient ont pu être effectuées sans effort particulier justifiant une taxe additionnelle, l'administration n'a sollicité le paiement d'aucune taxe de cette nature.

3. ☐ Comme une partie seulement des taxes additionnelles demandées a été payée dans les délais par le déposant, le présent rapport de recherche internationale ne porte que sur les revendications pour lesquelles les taxes ont été payées, à savoir les revendications n°:

4. ☐ Aucune taxe additionnelle demandée n'a été payée dans les délais par le déposant. En conséquence, le présent rapport de recherche internationale ne porte que sur l'invention mentionnée en premier lieu dans les revendications; elle est couverte par les revendications n°:

Remarque quant à la réserve

- ☐ Les taxes additionnelles étaient accompagnées d'une réserve de la part du déposant.
- ☐ Le paiement des taxes additionnelles n'était assorti d'aucune réserve.

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Dema internationale No

PCT/FR 95/00228

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
EP-A-0560177	15-09-93	AU-B- 3401193	09-09-93
		CN-A- 1076192	15-09-93
		JP-A- 6009572	18-01-94
		NZ-A- 247059	28-03-95
EP-A-0577023	05-01-94	AU-B- 4163693	06-01-94
		JP-A- 6080629	22-03-94
		NO-A- 932391	03-01-94
EP-A-0577025	05-01-94	AU-B- 4163793	06-01-94
		JP-A- 6179629	28-06-94
		NO-A- 932390	03-01-94
EP-A-0503162	16-09-92	AU-B- 653760	13-10-94
		AU-A- 9011091	09-07-92
		CA-A- 2058198	05-07-92
		CN-A- 1066844	09-12-92
		JP-A- 4308587	30-10-92
		NZ-A- 241169	27-01-95
EP-A-0465368	08-01-92	FR-A- 2664271	10-01-92
		FR-A- 2675503	23-10-92
		AU-B- 653160	22-09-94
		AU-A- 8016391	09-01-92
		CA-A- 2046265	06-01-92
		CN-A- 1058775	19-02-92
		JP-A- 4230369	19-08-92
		OA-A- 9506	15-11-92
		US-A- 5412101	02-05-95
EP-A-0505098	23-09-92	JP-A- 5097813	20-04-93
		US-A- 5236928	17-08-93
EP-A-0479479	08-04-92	US-A- 5126342	30-06-92
		CA-A- 2052517	02-04-92
		JP-A- 4305567	28-10-92
EP-A-0324377	19-07-89	AU-A- 2777189	13-07-89
		JP-B- 7025738	22-03-95
		JP-T- 3501020	07-03-91

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Demande internationale No

PCT/FR 95/00228

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
EP-A-0324377		NO-B- 177265	08-05-95
		SU-A- 1814646	07-05-93
		RU-C- 2017733	15-08-94
		WO-A- 8906233	13-07-89
		US-A- 5138069	11-08-92
		US-A- 5128355	07-07-92
		US-A- 5153197	06-10-92
		US-A- 5155118	13-10-92
		US-A- 5210079	11-05-93
		US-A- 5354867	11-10-94
WO-A-9205784	16-04-92	CA-A- 2093125	03-04-92
		EP-A- 0551432	21-07-93
		JP-T- 6502168	10-03-94
		US-A- 5338744	16-08-94
EP-A-0409332	23-01-91	CA-A- 2021255	20-01-91
		JP-A- 3128365	31-05-91
		US-A- 5336778	09-08-94
WO-A-9428896	22-12-94	US-A- 5395844	07-03-95
		AU-B- 7201694	03-01-95